

QP

Québec
Pharmacie

La référence en formation continue

juin 2016 | vol. 63 | n° 3



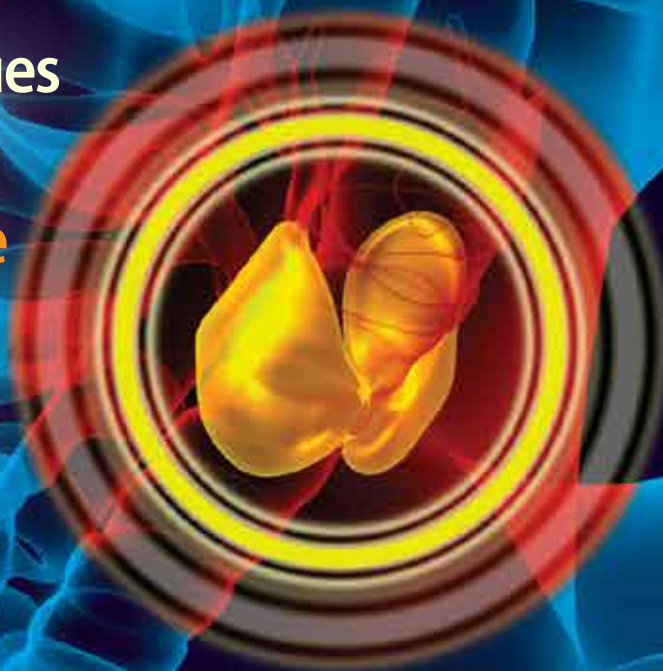
Ajustement du traitement de l'hypothyroïdie



Soins pharmaceutiques
à l'ère du numérique

La pharmacothérapie
chez l'ainé

Inhibiteurs du SGLT2
et traitement du
diabète de type 2



4 UFC DE L'OPQ

eCortex.ca

Éditorial

Québec Pharmacie
« en direct »

À vos soins

Ajustement du
traitement de
l'hypothyroïdie



À votre service sans ordonnance

Soins
pharmaceutiques
à l'ère du numérique

Les pages bleues

La pharmacothérapie
chez l'ainé

Avez-vous entendu parler de...

Inhibiteurs du SGLT-2
et traitement du
diabète de type 2

REPORTAGE
JOURNÉES **QP**
30 mai 2016

QUESTIONS DE



répondez sur
eCortex



Québec Pharmacie « en direct »

Le 30 mai dernier, *Québec Pharmacie* a tenu sa toute première journée de formation continue à l'intention des pharmaciens, tous secteurs de pratique confondus. J'ai été ravi de constater le grand succès obtenu par cet événement. D'ailleurs, bon nombre de pharmaciens n'ont pu y assister faute de place.

Cette journée s'inscrit dans l'optique de poursuivre la démarche de formation continue entreprise par *Québec Pharmacie* il y a plus de 60 ans, et qui consiste maintenant à se rapprocher encore davantage de ses lecteurs, le succès des activités de formation continue en ligne de *Québec Pharmacie* n'étant plus à prouver.

« Cette journée s'inscrit dans l'optique de poursuivre la démarche de formation continue entreprise par Québec Pharmacie il y a plus de 60 ans, et qui consiste maintenant à se rapprocher encore davantage de ses lecteurs. »

Pendant cette journée du 30 mai, nous avons eu l'occasion d'entendre des conférences de grande qualité. Celle de la pharmacienne Caroline Sirois sur la façon de mieux gérer la pharmacothérapie de la personne âgée a amorcé la journée. À un moment où un tsunami de cheveux blancs se pointe à l'horizon, on ne parlera jamais assez de la façon optimale de prendre soin de nos patients âgés.

Une conférence très chargée sur le traitement du diabète a suivi. La classe des inhibiteurs du SGLT2, vous connaissez? Vous savez qu'en cardiologie on devrait y penser un peu plus à cause des effets cardiovasculaires positifs observés. Il s'agirait possiblement d'un effet de classe. La pharmacienne Lyne Gauthier, de main de maître, a résumé les données probantes de cette classe d'hypoglycémifiants appelée à prendre beaucoup de place dans les prochaines années.

En après-midi, la pharmacie 3.0 nous a interpellés sur notre modèle de pratique, encore trop centré sur les services

associés au nombre de pilules. Le pharmacien Roger Simard nous a montré ce qu'il fait déjà et ce qu'il veut faire. Je considère cela comme une révolution, puisque le rôle du patient et celui du pharmacien vont changer profondément au fur et à mesure que l'intégration des technologies en santé se fera dans nos pharmacies.

Finalement, de façon très concrète, François P. Turgeon a fait le tour d'une problématique clinique qui se présente en pharmacie communautaire, l'ajustement du traitement de l'hypothyroïdie, et a établi un plan de soins pharmaceutiques, en lien avec les droits et devoirs des pharmaciens en vertu de la Loi 41.

En fin d'après-midi, un panel de discussion sur le rôle du pharmacien en GMF a suscité beaucoup d'interventions des pharmaciens de l'auditoire, car ce nouveau rôle demeure encore peu connu et peu répandu. En revanche, je suis content de voir que des pionniers et des pionnières sont en première ligne dans les GMF depuis un certain temps. Leur rôle est en développement, mais je demeure optimiste sur la place que prendront nos collègues et sur leur rôle de liaison avec les différents professionnels qui gravitent autour des patients.

« Dans ce contexte, Québec Pharmacie prétend offrir une belle option. Et l'événement se répétera puisqu'une seconde journée sera présentée à l'automne, cette fois à Québec, avec un programme renouvelé. »

Bref, une journée significative tant pour *Québec Pharmacie* que pour les pharmaciens. Après tout, l'offre de formation continue peut toujours être bonifiée, compte tenu qu'il n'y a pas tant d'activités qui visent à joindre tous les pharmaciens, sans cibler exclusivement un type de pratique. Dans ce contexte, *Québec Pharmacie* prétend offrir une belle option. Et l'événement se répétera puisqu'une seconde journée sera présentée à l'automne, cette fois à Québec, avec un programme renouvelé.

Mais d'abord replongeons-nous dans celui de la journée du 30 mai. Le présent numéro vous en offre l'intégrale puisque les conférenciers vous ont préparé des articles portant sur le thème de leurs présentations respectives. Un résumé de la journée incluant l'allocution du président de l'Ordre des pharmaciens du Québec et le panel de discussion sur les pharmaciens en GMF vous est également proposé.

Bonne lecture, et au plaisir de vous voir ou de vous revoir à Québec! ■

Texte rédigé par **François P. Turgeon**, B. Pharm., M.Sc., pharmacie François P. Turgeon

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

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

Texte original soumis le 28 avril 2016.

Texte final remis le 1^{er} mai 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.

Ajustement du traitement de l'hypothyroïdie



Objectifs d'apprentissage

1. Connaître les principes de traitement de l'hypothyroïdie.
2. Connaître les tests de laboratoire utilisés dans le suivi du traitement de l'hypothyroïdie.
3. Être à l'aise de procéder à l'ajustement des doses du traitement de l'hypothyroïdie dans le cadre de la loi 41.

Discussion

Bien que l'hypothyroïdie ne soit pas l'une des pathologies les plus complexes, surtout en matière de traitement, il est nouveau pour le pharmacien d'officine de jouer un rôle actif dans l'ajustement de la dose. L'hypothyroïdie primaire, dont il sera exclusivement question dans ce texte, se caractérise par une baisse des concentrations de T4 (thyroxine) et par une augmentation des concentrations de TSH (hormone thyroïdienne)¹. L'hypothyroïdie primaire est le plus souvent d'origine auto-immune (hypothyroïdie de Hashimoto). La T4 est, avec la T3 (triiodothyronine), l'hormone thyroïdienne qui a un impact sur une grande partie des tissus du corps, régulant l'activité métabolique, la croissance et la différenciation cellulaire². Une



Présentation du cas clinique

Mme S.R, 62 ans, a reçu un diagnostic d'hypothyroïdie en janvier 2016. À cette date, sa TSH était de 16 mUI/L. La patiente était symptomatique, mais elle n'avait jamais vraiment fait le lien entre sa maladie et ses symptômes, jusqu'au diagnostic. Dès lors, elle se rend compte que sa fatigue, ses problèmes de constipation, sa tendance à avoir souvent froid et ses problèmes de peau sèche sont peut-être liés à l'hypothyroïdie. Le médecin lui prescrit de la lévothyroxine à raison de 50 mcg une fois par jour. Prenant déjà du calcium à raison de 500 mg une fois par jour et de la vitamine D à raison de 10 000 unités une fois par semaine, elle se rend à sa pharmacie habituelle, où on lui donne tous les conseils appropriés à la prise du médicament. Le médecin décide de déléguer au pharmacien du GMF l'ajustement du dosage de la lévothyroxine. Il prescrit également un dosage de TSH dans six semaines.

Au mois de mars, le pharmacien du GMF reçoit le résultat de la TSH, qui est maintenant de 8 mUI/L. Il décide donc d'augmenter la dose de lévothyroxine à 75 mcg une fois par jour. Comme les symptômes de la patiente se sont significativement améliorés, le pharmacien du GMF considère qu'il serait avisé de confier la responsabilité de l'ajustement et du suivi de la lévothyroxine à son collègue du communautaire. Il communique donc avec le pharmacien d'officine qui accepte de faire l'ajustement. Le médecin traitant (qui avait prescrit la lévothyroxine à l'origine) rédige une ordonnance d'ajustement individuelle du médicament. Celle-ci permet au pharmacien d'officine de faire l'ajustement de la lévothyroxine dans le cadre de l'acte de « modification de la dose afin d'assurer l'atteinte des cibles thérapeutiques », tel que prévu dans la loi 41. Le médecin indique sur cette ordonnance qu'il cible une TSH entre 0,2 et 4,0 mUI/L, et il demande au pharmacien de communiquer avec lui si la dose atteint 200 mcg par jour; si la TSH de la patiente descend sous 0,2 mUI/L; ou si des symptômes inattendus liés à la prise du médicament ou à la maladie semblent se manifester.

Le pharmacien d'officine rencontre donc la patiente pour faire le point avec elle sur son traitement et lui expliquer le processus d'ajustement de la dose de lévothyroxine. Cette rencontre correspond à la rencontre initiale dans le cadre de l'entente avec la RAMQ. Le pharmacien décide de prescrire un dosage de TSH dans huit semaines.

déficiences à ce niveau peut causer les signes et les symptômes connus de l'hypothyroïdie, tels que constipation, fatigue, faiblesse, motricité ralentie, troubles de la mémoire, bradycardie, prise de poids, sensibilité accrue au froid, xérodermie ou alopécie². Pour ce qui est de la TSH, elle est sécrétée par l'hypophyse, entraînant la sécrétion de T4 et de T3 au niveau de la thyroïde². Cela explique que plus le niveau de T4 est bas, plus le niveau de TSH est élevé. Le but du traitement est de ramener le patient à un état euthyroïdien, soit de normaliser le taux de TSH. Le traitement

SOAP en mai 2016 (premier résultat reçu par le pharmacien d'officine. Correspond à la première entrevue de suivi avec le patient dans le cadre de l'entente RAMQ).

S La patiente mentionne une bonne amélioration de la plupart de ses symptômes, mais elle décrit une persistance légère de la fatigue et de la xérodermie.

O

- TSH ce jour à 5,2 mUI/L (16 mUI/L en janvier 2016, 8 mUI/L en mars 2016).
- Aucun autre ATCD médical.
- La patiente espace de quatre heures la prise de la lévothyroxine et le calcium.

A L'intervalle cible de TSH fixé par le médecin est de 0,2 à 4,0 mUI/L. Ainsi, la patiente n'atteint pas les valeurs cibles. Elle note une persistance légère des symptômes. L'augmentation de la dose de lévothyroxine se fait généralement par paliers de 25 à 50 mcg.

P

- Noter, à l'ordonnance de prescription d'une analyse de laboratoire déjà au dossier, le résultat reçu ce jour.
- Augmenter la dose de lévothyroxine à 100 mcg 1 fois par jour. Rédiger l'ordonnance et la mettre dans le dossier. Aviser la patiente de l'ajustement.
- Inscire la justification clinique dans le dossier.
- Prévoir le prochain dosage de TSH dans huit semaines. Rédiger l'ordonnance et la mettre dans le dossier.
- Communiquer avec le médecin traitant pour l'informer des changements. Utiliser le formulaire de communication du pharmacien au médecin traitant (attention requise) pour indiquer à ce dernier le résultat de l'analyse sanguine et l'ordonnance ajustée (modification de la dose).
- En tout temps, la patiente doit informer le pharmacien si des symptômes d'hypo ou d'hyperthyroïdie venaient à survenir.

consiste essentiellement en un traitement de remplacement par la T4 de synthèse, la lévothyroxine. Plusieurs aliments et médicaments peuvent causer des interactions avec la lévothyroxine. Les conseils au patient et/ou la gestion des interactions médicamenteuses constituent donc un aspect important de la prise en charge.

Quant au suivi de la thérapie, on suggère généralement un dosage de la TSH toutes les quatre à huit semaines, jusqu'à atteindre un résultat dans les valeurs ciblées, puis sur une base annuelle, à moins d'une raison particulière. Les autres valeurs pouvant être utilisées dans l'évaluation de la fonction thyroïdienne sont la T4 (totale ou libre) et la T3³. Pour ce qui est de la T4, une grande partie est liée à des protéines de transport³.

Cette partie de la T4 qui est liée à ces protéines n'est pas active, on utilise donc plus souvent la mesure de la T4 libre en hypothyroïdie⁴. Ces mesures seront surtout utiles pour le diagnostic, mais elles n'ont pas vraiment de rôle dans le suivi et l'ajustement de la médication⁴. Il est à noter qu'aucun de ces deux tests ne peut être prescrit par le pharmacien dans le cadre de la loi 41. Aucun autre examen de laboratoire n'est généralement directement utilisé dans l'ajustement de la dose de lévothyroxine.

Il faut savoir que certaines références indiquent des cibles de TSH pouvant aller jusqu'à 5,0 mUI/L. Toutefois, d'autres considèrent qu'on peut suspecter une hypothyroïdie subclinique à partir d'une valeur de 4,5 mUI/L⁵. Quant aux lignes directrices américaines de 2012, elles suggèrent une limite supérieure de 4,12 mUI/L⁴. Il faut également garder en tête que la normale physiologique pour les patients n'ayant pas de problème de thyroïde est une TSH généralement inférieure à 2,5 mUI/L⁴. Il ne semble pas exister de guide d'ajustement de dose similaire à celui qu'on pourrait avoir pour la warfarine, la suggestion usuelle étant d'augmenter par paliers de 25 à 50 mcg¹ (bien qu'il soit possible de faire autrement si nous sommes très près de notre cible, ou encore si la TSH du patient est passée en dessous de la cible inférieure).

Acte pharmaceutique facturable

Entrevue de suivi - ajustement hypothyroïdie, DIN : 971219. ■

Références

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

1. **Hueston WJ. Treatment of Hypothyroidism. American family physician 2001; 64(10): 1717-24.**
2. Benhabrou-Brun D. L'hypothyroïdie. *Pratique clinique* 2014; 11(3) : 25-7.
3. Carayon P (ed). *L'exploration biologique dans le diagnostic et la surveillance des maladies de la glande thyroïde. The National Academy of Clinical Biochemistry et Institut national de la santé et de la recherche médicale. 2002. 201 p.*
4. **Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et coll. Clinical Practice Guideline for Hypothyroidism in Adults (ATA/AACE). Endocrine practice 2012; 18(6): 988-1028.**
5. Rondeau G. Dysthyroïdies subcliniques. *Médecin du Québec* 2012; 47(2) : 33-8.

1. Lequel des énoncés suivants est faux ?

- A.** Si le prochain résultat de TSH est dans les valeurs ciblées, la prochaine analyse sanguine pour la TSH pourrait être dans un an.
- B.** Si le prochain résultat de TSH est toujours supérieur aux valeurs ciblées, il serait pertinent d'augmenter à nouveau la dose de lévothyroxine.
- C.** Le pharmacien peut prescrire un dosage de la T4 afin de confirmer l'atteinte des cibles et de décider s'il doit procéder à un ajustement de la dose ou non.
- D.** La T4 liée aux protéines ne produit pas d'activité physiologique.

Texte rédigé par **Roger Simard**, B. Pharm., président fondateur de Pharmacie 3.0. inc.,
Pharmacie Maciek Zarzycki, Lachine

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.

*Pharmacie 3.0 est le partenaire de distribution de l'entreprise TACTIO Groupe Santé, fabricant du
logiciel utilisé dans les projets de Pharmacie 3.0. L'auteur est impliqué entre autres dans des projets
de commercialisation de boutiques de santé connectée et de développement de solutions agiles pour
la gestion d'officine. Les réviseurs scientifiques ne déclarent aucun conflit d'intérêts lié à cet article.*

Texte soumis le 15 mai 2016.

Texte final remis le 1^{er} juin 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.

Soins pharmaceutiques à l'ère du numérique



Objectifs d'apprentissage

1. Comprendre en quoi consistent la santé connectée et les dispositifs médicaux qui la rendent possible.
2. Comprendre pourquoi la santé connectée peut aider à optimiser l'atteinte des cibles thérapeutiques.
3. Comprendre comment le pharmacien peut déployer la santé connectée dans un contexte de pharmacie communautaire.

Dans son éditorial du mois de février-mars 2016 intitulé « Des points S.V.P. », Jean-François Guévin, rédacteur en chef de *Québec Pharmacie*, a abordé ce qu'il serait possible de réaliser si on mesurait certains paramètres biométriques ou habitudes de vie et si on offrait des points « de santé » liés à l'atteinte ou non de cibles diverses.

M. Guévin terminait son article en indiquant qu'il était utopique de penser qu'un système de points « Santé Québec » voie le jour. Il faut toujours être prudent avec les rêves, car ils peuvent se transformer en réalité... En effet, le programme [Carrot Rewards](#), annoncé par le gouvernement de la Colombie-Britannique, colle assez bien avec ce qu'il décrivait dans son éditorial. Un programme, mis au point en collaboration avec des partenaires sérieux comme l'Agence de la santé publique du Canada, la Fondation des maladies du cœur et l'Association canadienne du diabète, qui permet aux citoyens d'accumuler des points en fonction de leurs habitudes de vie.

Pourquoi une telle initiative ? Plusieurs assureurs et employeurs aux États-Unis et maintenant au Canada, comme [Manuvie](#), ont décidé d'offrir à leurs commettants des bracelets pour mesurer leur activité physique et récompenser financièrement les bons comportements. Les actuaires ont démontré les avantages d'une telle pratique pour les entreprises. Les jours suivants, les [journalistes](#) mettaient la population en garde contre une telle démarche à cause de la possibilité que leurs données soient utilisées à mauvais escient par les employeurs. Malgré ce bémol et si l'on observe ce qui se passe aux États-Unis, en Europe et ailleurs, il semble que cette tendance soit lourde et qu'elle n'ira qu'en s'accroissant. Il y a même maintenant des [assureurs](#) qui récompensent leurs employés pour leurs heures de sommeil...

La santé connectée, pourquoi ?

Un facteur important à considérer quant à l'objectif que les professionnels de la santé se donnent d'aider leurs patients à atteindre leur cible thérapeutique est l'impact de la littératie en santé. En effet, comment un patient peut-il atteindre ses cibles thérapeutiques si on ne les lui communique pas ou s'il ne connaît pas bien les risques associés à son problème médical ? Des chercheurs de l'Institut de la statistique du Québec dans le rapport « Littératie en santé : compétences, groupes cibles et facteurs favorables publié en 2012¹ » affirment : « La littératie en santé est vue par plusieurs comme un déterminant de la santé, probablement plus important que la scolarité. » Ce rapport identifie deux groupes particulièrement problématiques en ce qui concerne la littératie, les personnes âgées et celles qui sont faiblement alphabétisées. Pour les pharmaciens, ces deux groupes représentent souvent leurs clients les plus importants, car ce sont eux qui consomment le plus de médicaments.

Si un niveau de littératie faible a un impact sur la santé, l'inverse est-il vrai ? Une [étude](#) réalisée récemment et publiée dans *Health Affairs* démontre que lorsque des fermiers, des enseignants et d'autres membres de la communauté aident les patients à interpréter les lignes directrices, on observe un impact significatif sur le dépistage du cancer, la prise en charge de l'asthme et la maîtrise de l'hypertension².

De la même façon, il est maintenant reconnu que la responsabilisation des patients face à leur santé produit des résultats étonnants. Un exemple, l'étude Tasmin-SR³, démontre que les gens qui ajustent eux-mêmes leur médication antihypertensive atteignent les cibles dans une plus grande proportion que ceux qui doivent le faire après une consultation avec leur professionnel de la santé. On peut aussi se rappeler les exemples de situations similaires avec le RNI chez les patients anticoagulés à la warfarine⁴ et en matière de gestion du diabète⁵. Il est donc raisonnable de croire que des mesures visant à mieux communiquer avec le patient et à lui permettre de connaître les informations concernant sa santé amélioreront la « quantité » de santé d'une population.

L'augmentation de la littératie et la responsabilisation du patient sont deux éléments qui peuvent être favorisés par l'utilisation du concept de santé connectée.

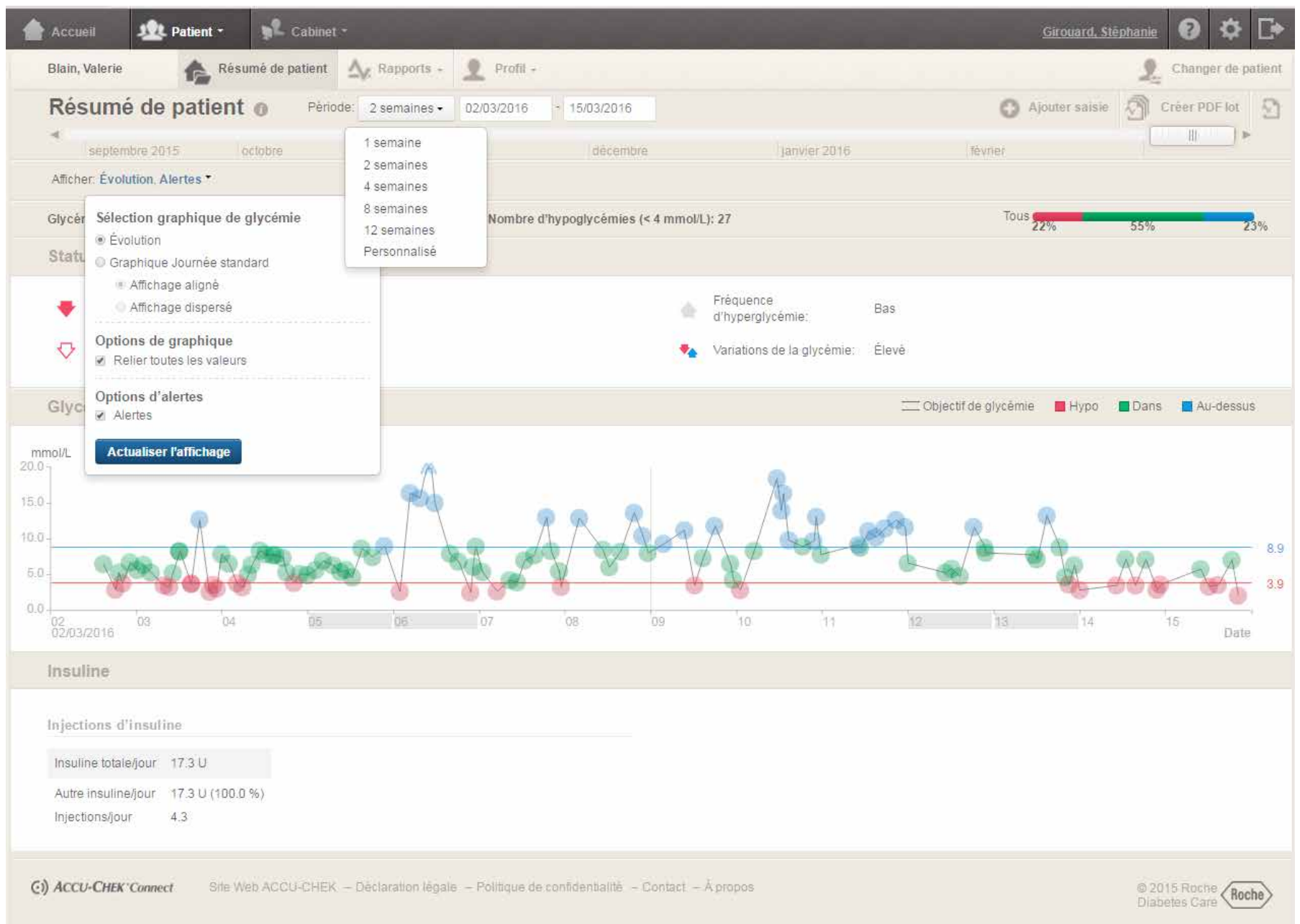
L'historique « sommaire » de la santé connectée

Tous ceux qui font du sport de façon sérieuse se rappellent probablement l'introduction des cardiofréquencemètres de poitrine reliés à des montres sans fil des années 2000. Utilisée principalement par les adeptes de l'entraînement physique, cette technologie a évolué et existe maintenant sous la forme d'un bracelet pisteur d'activité comme le [Fitbit](#), d'un soutien-gorge comme [OM Signal](#), ou encore d'une paire de bas comme [Sensoria](#). Ces « gadgets », comme plusieurs professionnels de la santé aiment les appeler, sont tous reliés à des applications sur téléphones intelligents ou tablettes que l'on peut télécharger sur les « app stores » de Apple et Google, et qu'on peut connecter grâce à la technologie sans fil Bluetooth.

De par leur capacité à capter certains paramètres biométriques utilisés dans le monde de la santé pour mesurer la performance ou l'absence de celle-ci, il est devenu évident qu'avec le temps l'utilisation de ces dispositifs migrerait de l'entraînement physique vers le secteur médical. On a donc vu naître des entreprises comme [Withings](#) et [Bewell](#), toutes deux françaises, et [iHealth](#), américaine, qui ont lancé des balances, tensiomètres, glycomètres et autres dispositifs connectés à ces « apps ».

À la suite de l'arrivée de cet écosystème nouvelle vague, il est apparu dans la dernière année une seconde génération de ces dispositifs, cette fois offerts par des entreprises bien ancrées dans le domaine de la santé. Ainsi, Bayer, Johnson & Johnson, Roche Diagnostiques, Phillips et Welch Allyn, pour ne nommer que celles-là, ont commercialisé des produits de qualité médicale, eux aussi connectés à des applications de gestion de la santé. Ces dernières n'ont pas créé de nouveaux appareils. Dans plusieurs cas, elles ont plutôt rendu leurs appareils existants, intelligents, c'est-à-dire

I Exemple d'une application développée par un fabricant permettant le partage de données entre le patient et un professionnel de la santé



Reproduit avec la permission de roche

munis de la technologie Bluetooth. C'est ainsi que des glycomètres connectés (Verio Flex^{MD}, Accu-Check Aviva Connect^{MD}), dont les bandelettes étaient déjà remboursées par la RAMQ, par exemple, pouvaient offrir une transition transparente pour l'utilisateur par rapport à l'ancien glycomètre qu'on devait brancher à un ordinateur en utilisant... un fil et en installant un CD-ROM.

Des acteurs importants, tels que Google et Apple, ont compris que la santé représentait un créneau très important. Ces sociétés ont créé des applications ou des écosystèmes de développement pour favoriser la recherche médicale, la commercialisation rapide d'applications de santé et évidemment la vente de leurs téléphones intelligents et tablettes. Deux exemples illustrent bien la pertinence de cette stratégie. Le premier est l'étude mPower de Sage Bionetworks⁶. Elle permet de traiter les personnes souffrant de la maladie de Parkinson et qui utilisent les capteurs



du iPhone pour caractériser leurs mouvements et comportements. En quelques mois seulement, l'étude a recruté plus de 12 000 participants, ce qui est un chiffre impressionnant pour une étude réalisée dans ce domaine. L'autre exemple est l'étude Sleephealth de l'American Sleep Apnea Association⁷. Réalisée sur la plate-forme d'Apple et en collaboration avec IBM et le superordinateur Watson, elle permettra elle aussi aux chercheurs d'établir des corrélations entre les habitudes de vie et l'apnée du sommeil. Il est à prévoir que des centaines, voire des milliers d'études verront le jour en utilisant ces plates-formes, car la facilité de déploiement et la performance de ces outils ne font qu'augmenter.

Du dispositif de santé connectée au pharmacien

Muni d'un téléphone intelligent, d'une tablette ou d'un iPod, un patient peut donc de chez lui prendre sa tension artérielle puis transférer ses données sur une application

mobile. Les avantages : d'une part, le patient n'a pas à transcrire ses données sur une feuille de papier (le risque d'erreur dans la transcription est donc éliminé) et les mesures sont facilement partageables par courriel ou message texte. De plus, elles sont toujours à portée de son téléphone ou de sa tablette. Les données, hébergées et gérées par le fabricant, sont organisées de façon conviviale (**figure I**) et permettent au patient de visualiser les paramètres biométriques, de se fixer des objectifs et de participer à des programmes incitatifs (perte de poids, nombre de pas, etc.) selon son désir ou ses besoins.

Les applications mises au point par les manufacturiers offrent aussi la possibilité de partager les données avec le professionnel de la santé par l'intermédiaire d'un portail. Le patient est invité par le professionnel de la santé, ou vice-versa, à brancher ses données au portail et ainsi à permettre le suivi des données en temps réel.

Un des désavantages de cette stratégie est évident. Si le patient a trois dispositifs de santé connectée offerts par des fabricants différents, le professionnel de la santé qui voudra le suivre devra utiliser trois tableaux de bord différents (un par dispositif). Pour remédier à cette situation, la compagnie Apple offre son application « Santé » qui permet de fédérer les données de plusieurs dispositifs sur un tableau de bord unique. Par contre, comme cette application n'est disponible que sur iPhone et non sur la tablette, cette stratégie comporte des limitations, en plus de ne pas permettre l'utilisation de l'écosystème du système d'opération Android de Google disponible chez une majorité d'utilisateurs.

Il existe une autre façon de rendre accessibles au professionnel de la santé les données générées par le patient en utilisant un tableau de bord synchronisé avec celui du pharmacien et indépendant des systèmes offerts par les fabricants. Cet écosystème permet à la personne qui désire être suivie par son pharmacien de le faire, et ce, peu importe le type de dispositif de santé connectée utilisé. Il existe présentement quelques exemples de ces tableaux de bord (Validic, Qualcomm Life, etc.), mais celui sur lequel nous allons nous pencher a été mis au point au Québec et déployé chez quelque 300 patients dans des projets locaux.

Ce tableau de bord (**figure II**), mis au point par l'entreprise montréalaise [Tactio](#), offre la possibilité au patient de jumeler plusieurs dispositifs de santé connectée, puis de visualiser de façon conviviale les données ainsi colligées. Que ce soit pour la tension artérielle, la saturation en oxygène, l'activité physique, la glycémie ou les résultats de laboratoire, ce tableau de bord, disponible sur Android et IOS, est relié au tableau de bord général du pharmacien. Celui-ci peut voir les données de tous ses patients suivis par cette application. Une des particularités de ces tableaux de bord est

qu'ils utilisent un code de couleurs – vert – jaune – rouge, similaire aux feux de circulation, pour indiquer si les valeurs du patient se trouvent à l'intérieur ou à l'extérieur des cibles thérapeutiques établies par les sociétés savantes (Société canadienne d'hypertension, Société canadienne de cardiologie, etc.). Cette codification permet de filtrer les données biométriques de centaines de patients en un coup d'œil et devient ainsi un outil formidable dans le suivi des pathologies chroniques ou encore de l'activité physique des patients.

Utilisant des protocoles de communication et d'hébergement sécurisés et certifiés par les organismes de réglementation (HIPAA, etc.), ce système permet donc au pharmacien de voir exactement ce que le patient voit. Ce qui n'est pas négligeable. Car le fait de dire à une personne présentant une hypercholestérolémie que son taux de LDL est passé de 2,46 mmol/L à 4,66 parce qu'elle a cessé son atorvastatine depuis trois mois prend une tout autre signification lorsque ce message s'accompagne d'une courbe sur un graphique reliant un point vert à un point jaune. L'application permet aussi de communiquer par message texte encapsulé et bidirectionnel afin de permettre le coaching dans les cas où celui-ci s'avère pertinent.

Cette plate-forme technologique a été utilisée par l'auteur dans deux projets distincts : le premier chez une clientèle de personnes âgées de 65 à 89 ans. Ce projet, dans lequel deux groupes de 20 personnes ont reçu des tablettes puis un pisteur d'activité, visait à établir s'il était possible, d'un point de vue technologique, de déployer cette pratique auprès d'une population qui avait peu ou pas d'affinités avec la technologie. On peut voir les reportages décrivant ce projet aux émissions [*Les années lumière*](#), [*Banc public*](#) et [*Découverte*](#).

Le deuxième projet, démarré dans 15 pharmacies du Québec, vise, lui, à vérifier s'il est possible de reproduire la première expérience, mais cette fois chez une clientèle plus variée et présentant la constellation de symptômes associés au syndrome métabolique. Dans ce projet, il est aussi prévu d'arrimer à la plate-forme de santé connectée la démarche de soins pharmaceutiques telle qu'enseignée dans les facultés de pharmacie des universités Laval et Montréal pour démontrer l'impact du pharmacien sur l'utilisation des soins de santé et l'atteinte des cibles thérapeutiques.

L'avenir

Les technologies de l'information ont joué un rôle déterminant dans la pratique de la pharmacie contemporaine. En effet, les pharmaciens sont sans doute parmi les premiers professionnels de la santé à avoir reconnu l'importance de se doter d'ordinateurs dans les années 80 afin d'optimiser leur pratique, alors essentiellement centrée

autour de la distribution du médicament. Malheureusement, plusieurs des outils mis au point dans les années 80 ne tiennent plus la route, et les bouleversements causés par l'arrivée des nouveaux actes ainsi que la remise en question de la forme que doit prendre la rémunération des pharmaciens du milieu communautaire présentent des défis de taille.

L'utilisation de plates-formes mobiles permettant d'augmenter la littératie en santé, d'agir en tant que *coach* et de favoriser la responsabilisation des patients offre la possibilité aux pharmaciens de jouer le rôle qui est le leur.

Le développement des technologies de captation biométrique, la multiplication des applications pour plates-formes mobiles et la désorganisation des soins de santé créent une occasion formidable de recentrer le pharmacien au cœur d'une stratégie cognitive et numérique qui lui permettra de démontrer sa valeur réelle. Quatre exemples :

1. Le dépistage de la fibrillation auriculaire (FA) en pharmacie à l'aide de Kardia pourra aider les médecins à détecter plus rapidement la FA et, ainsi, potentiellement éviter des AVC selon une méthodologie similaire à celle de l'étude Search-AF⁸ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24687081>
2. La détection d'une anomalie du sommeil à l'aide de techniques non invasives orientera le patient vers des thérapies cognitivo-comportementales ou encore les laboratoires de polysomnographie pourra réduire le temps qu'il faut afin de diagnostiquer les problèmes tels que l'apnée du sommeil.
3. L'utilisation de Cellscope, un otoscope peu coûteux, permettra de partager sans difficulté un fond d'oreille afin d'établir si oui ou non il y aura lieu de consulter un médecin.
4. L'arrimage du logiciel d'officine à la plate-forme de santé connectée et de soins pharmaceutiques permettra d'avoir des données en temps réel sur l'impact économique du pharmacien.

Ce ne sont là que quatre exemples, parmi beaucoup d'autres, qui montrent le potentiel de transformation que ces technologies pourront avoir sur le rôle du pharmacien communautaire et sur le mode de rémunération.

Plusieurs facteurs importants sont à prendre en considération pour implanter la démarche de la santé connectée. Ils dépassent toutefois le cadre d'un article comme celui-ci. Ce sont : la confidentialité des données, l'implantation en pharmacie, la création des services rémunérés et leur reconnaissance par les

payeurs. Enfin, l'aspect juridique entourant la vente d'applications mobiles et de dispositifs de santé connectée doit faire l'objet d'une évaluation complète pour que cette révolution puisse s'accomplir. Il est clair cependant, lorsqu'on observe ce qui se passe dans plusieurs pays dont la France et les États-Unis, qu'une toute nouvelle économie basée sur la santé connectée est en marche. Dans deux livres récents, des visionnaires comme Eric Topol (*The creative destruction of medicine* et *The patient will see you now*) ou encore Joseph Kvedar (*The Internet of healthy things*) expliquent de façon très élégante tout le potentiel que renferment l'apparition des téléphones intelligents et la puissance du réseau Internet avec l'arrivée de l'infonuagique et du génie créateur de la Silicon Valley. Adaptées au monde de la pharmacie, ces technologies permettront aussi, il est à espérer, de mettre au point de nouveaux modèles de collaboration interdisciplinaire afin, une fois pour toutes, de placer le patient au cœur du système de soins de santé. Déjà, des pays comme l'Angleterre ont repensé le mode de rémunération des professionnels de la santé pour favoriser cette collaboration, entraînant par le fait même une diminution des coûts et une amélioration des indices de performance.

Dans son excellent ouvrage *In Search of the Perfect Health System*, Mark Britnell fait la démonstration éloquente du rôle que la technologie joue dans l'organisation des soins de santé des systèmes les plus performants de la planète. Télémédecine, télésurveillance, indicateurs de performance, collaboration interprofessionnelle et engagement du patient sont tous des mots-clés pour l'optimisation. Il faut par contre s'assurer que la technologie que nous utilisons est la bonne et éviter la tentation de croire que tout doit être mis au point ici. L'émulation créée par les meilleures pratiques et les meilleurs systèmes permet une économie de temps et de moyens, encore plus dans une économie où plus de 50 % du budget gouvernemental est consacré à la santé.

Enfin, l'absence de mesures et d'indicateurs de performance rend très difficile l'amélioration de la prestation des soins de santé. La santé connectée, de par sa nature même, contribuera fort probablement à changer cette situation.

Le choix est clair, par contre. Dans ce dossier, le train a déjà quitté la gare. Et pour paraphraser Léo Ferré, il vaut mieux regarder les vaches par la fenêtre que regarder le train passer... ■

Références

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

1. *Littératie en santé : compétences, groupes cibles et facteurs favorables - Résultats québécois de l'Enquête internationale sur l'alphabétisation et les compétences des adultes (EIACA), 2003. Date de parution : 20 février 2012.*
2. Westfall JM1, Zittleman L2, Felzien M3, Norman N4, Tamez M5, Backlund-Jarquin P6, Nease D7. *Health Aff (Millwood). Reinventing The Wheel of Medical Evidence: How The Boot Camp Translation Process Is Making Gains. Apr 1 2016; 35(4): 613-8. doi: 10.1377/hlthaff.2015.1648.*
3. **McManus RJ1, Mant J2, Haque MS3, Bray EP4, Bryan S5, Greenfield SM3, Jones MI3, Jowett S6, Little P7, Penaloza C6, Schwartz CI, Shackelford H3, Shovelton C3, Varghese J3, Williams B8, Hobbs FD1, Gooding T9, Morrey II0, Fisher C11, Buckley D12. JAMA. Effect of self-monitoring and medication self-titration on systolic blood pressure in hypertensive patients at high risk of cardiovascular disease: the TASMIN-SR randomized clinical trial. Aug 27 2014; 312(8): 799-808. doi: 10.1001/jama.2014.10057.**
4. Garcia-Alamino JM1, Ward AM, Alonso-Coello P, Perera R, Bankhead C, Fitzmaurice D, Heneghan CJ. *Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Apr 14;(4):CD003839. doi: 10.1002/14651858.CD003839.pub2.*
5. **Charlene C. Quinn, RN, PHD, Michelle D. Shardell, PHD, Michael L. Terrin, MD, MPH, Erik A. Barr, BA, Shoshana H. Ballew, BA, and Ann L. Gruber-Baldini, PH Diabetes Care. 2011 Sep; 34(9): 1934-42. Cluster-Randomized Trial of a Mobile Phone Personalized Behavioral Intervention for Blood Glucose Control. Published online 2011 Aug 19. doi: 10.2337/dc11-0366 PMID: PMC3161305.**
6. *Sci Data. 2016; 3: 160011.. PMID: PMC4776701 Data Descriptor. Published online 2016 Mar 3. doi: 10.1038/sdata.2016.11. Brian M. Bot,1 Christine Suver,1 Elias Chaibub Neto,1 Michael Kellen,1 Arno Klein,1 Christopher Bare,1 Megan Doerr,1Abhishek Pratap,1 John Wilbanks,1 E. Ray Dorsey,2 Stephen H. Friend,1 and Andrew D. Tristera,1 The mPower study, Parkinson disease mobile data collected using ResearchKit.*
7. *American Sleep Apnea Association and IBM Launch Patient-led Sleep Study App; First ResearchKit App on Watson Health Cloud. Mobile Study Designed to Explore Connections Between Sleep Habits and Health Fuels the Creation of the World's First Sleep Data Repository Watson Health for ResearchKit Offering is Now Available to Researchers.*
8. **Lowres N, Neubeck L, Salkeld G, Krass I, McLachlan AJ, Redfern J, Bennett AA, Briffa T, Bauman A, Martinez C, Wallenhorst C, Lau JK, Brieger DB, Sy RW,Freedman SB1.Thromb Haemost. Apr 1. Feasibility and cost-effectiveness of stroke prevention through community screening for atrial fibrillation using iPhone ECG in pharmacies. The SEARCH-AF study. 2014 Jun; 111(6):1167-76. doi: 10.1160/TH14-03-0231. Epub 2014.**

2. Lequel des énoncés suivants est vrai ?

- A.** Aucune étude ne démontre une corrélation entre l'augmentation de la littératie en santé et le contrôle de la tension artérielle par le patient.
- B.** Tous les glycomètres approuvés par Santé Canada peuvent être jumelés à un téléphone intelligent grâce à la technologie Bluetooth.
- C.** Le programme Carrot Rewards a été annoncé par le gouvernement de l'Ontario et il est déployé depuis janvier 2016.
- D.** L'étude Tasmin-SR a démontré que les patients qui ajustaient eux-mêmes leur médication antihypertensive obtenaient les meilleurs résultats quant à l'atteinte des cibles thérapeutiques.

3. Lequel des énoncés suivants est faux ?

- A.** Les dispositifs de santé connectée peuvent être jumelés en utilisant des appareils propulsés par les systèmes d'opération IOS de la compagnie Apple et Android de Google.
- B.** Un dispositif, mis au point par AliveCor, a été utilisé en pharmacie communautaire en Australie pour effectuer le dépistage de la fibrillation auriculaire asymptomatique.
- C.** Les pharmaciens communautaires sont parmi les derniers professionnels de la santé à avoir utilisé l'informatique dans leur pratique.
- D.** Il est possible de visualiser en temps réel les données biométriques générées par le patient à partir d'une application-tableau de bord du pharmacien.

Texte rédigé par **Caroline Sirois**, B. Pharm., M.Sc. (pharmacie d'hôpital), Ph.D.,
professeure titulaire, Université du Québec à Rimouski; professeure associée, Faculté de pharmacie,
Université Laval; chercheuse, Centre d'excellence sur le vieillissement de Québec;
chercheuse affiliée, Institut national de santé publique du Québec

Révision : James Hill, B. Pharm., M.Sc., BCPS, CISSS du Bas-Saint-Laurent, installation Hôpital régional
de Rimouski, et Suzanne Gilbert, B. Pharm., M.Sc., M.A.P., CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal,
Institut universitaire de gériatrie de Montréal

*L'auteure détient une subvention des Instituts de recherche en santé du Canada pour une synthèse des
connaissances sur la polypharmacie; un fonds du Centre d'excellence sur le vieillissement de Québec pour
l'étude de la déprescription; et une subvention de l'UQAR pour l'étude des polypharmacies appropriées et
inappropriées. Les réviseurs scientifiques ne déclarent aucun conflit d'intérêts lié à la rédaction de cet article.*

Texte original soumis le 11 avril 2016.

Texte final remis le 24 mai 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 pharmacothérapie chez l'ainé

QUESTIONS DE



Objectifs d'apprentissage

1. Réviser les principaux changements associés au vieillissement pouvant altérer la pharmacothérapie.
2. Connaître les problèmes liés à la pharmacothérapie chez l'ainé.
3. Identifier des outils utiles pour optimiser la pharmacothérapie chez l'ainé.

Cet article présente les particularités du traitement pharmacologique de l'ainé. On y revoit les modifications pharmacologiques associées au vieillissement. Les principaux problèmes liés à la pharmacothérapie et les stratégies pour optimiser la thérapie médicamenteuse sont révisés. La nécessité du jugement clinique, dans un univers où les lignes directrices et les données probantes demeurent peu développées, est mise en évidence.



Cas clinique n° 1
Mme Adèle
1/2

Un client vous indique que le médecin a recommandé à sa femme de 87 ans, Mme Adèle, très frêle, de prendre jusqu'à huit comprimés de 500 mg d'acétaminophène par jour contre sa douleur. Pouvez-vous remettre le produit en toute quiétude d'esprit ?



Cas clinique n° 2
Mme Richelieu
1/2

Lors de la vérification des piluliers, vous soupirez de découragement à la vue de celui de madame Richelieu : pas moins de 20 médicaments à prendre par voie orale apparaissent à son profil. La liste comprend : métoprolol 50 mg bid; hydrochlorothiazide 25 mg die; lisinopril 10 mg die; pantoprazole 40 mg die; acétaminophène 500 mg qid; docusate de sodium 100 mg HS; sennosides 8,6 mg HS; zopiclone 7,5 mg HS; amitriptyline 25 mg HS; clonazépam 0,5 mg bid prn; paroxétine CR 12,5 mg die; rispéridone 0,5 mg HS; calcium 500 mg bid; vitamine D 800 UI die; alendronate 70 mg le jeudi; sulfate ferreux 300 mg HS; toltérodine LA 4 mg die; allopurinol 200 mg die; simvastatine 40 mg HS; lévothyroxine 75 mcg die. Cette thérapie est-elle optimale, voire acceptable, pour une dame de 82 ans ?

Contexte

Le vieillissement de la population s'accélère dans nos sociétés. Alors qu'en 2013 environ 10 % de la population mondiale était âgée de 60 ans et plus, cette proportion grimpera à 25 % en 2050¹. Au Québec, les aînés représentaient 15,7 % de la population en 2011, et devraient correspondre à 28,5 % de celle-ci en 2061². Les personnes de 80 ans et plus verront quant à elles leur proportion s'accroître de 4,1 % à 11,8 %².

L'augmentation de l'espérance de vie a notamment favorisé l'émergence des maladies chroniques. Les gens connaissent en effet un plus grand risque de développer ces affections et en souffriront plus longtemps. En conséquence, l'usage de médicaments s'accroît de manière effrénée. Au Canada, deux tiers des aînés ont utilisé au moins 5 classes de médicaments en 2012, et 27 % en ont utilisé au moins 10³. Au Québec, le nombre moyen d'ordonnances servies par individu de 65 ans et plus en 2013 s'élevait à 111,7, alors qu'il était de 62,5 en 2003⁴. Et comme les aînés prennent également plusieurs médicaments en vente libre, produits naturels et suppléments alimentaires, la thérapie s'en trouve d'autant complexifiée⁵.

Le vieillissement s'accompagne en outre de phénomènes physiologiques, psychologiques et sociaux affectant l'effet des médicaments. Les altérations mentales, les embûches liées à la littératie en santé, la fragilité et la perte d'autonomie sont autant



Cas clinique n° 1
Mme Adèle
Résolution
2/2

Compte tenu des changements métaboliques potentiels associés à la fragilité, il serait plus prudent que la patiente s'en tienne à une dose plus faible d'acétaminophène. Selon les informations que vous procure son mari, elle pèserait 95 livres (43 kg). On pourrait donc suggérer de débiter avec deux comprimés de 325 mg (dose de 650 mg, soit environ 15 mg/kg) aux six heures (dose totale de 2 600 mg/24 heures). On réévaluera régulièrement la pertinence du produit.



Cas clinique n° 2
Mme Richelieu
Résolution
2/2

L'analyse du profil de Mme Richelieu montre plusieurs problématiques. En termes de pharmacocinétique et de pharmacodynamie, elle est entre autres susceptible de subir des effets accrus au SNC; le métoprolol est potentiellement moins efficace que d'autres thérapies antihypertensives; et selon la dose utilisée, elle pourrait subir une toxicité liée à l'acétaminophène. Plusieurs médicaments sont inappropriés (*voir Analyse de la pharmacothérapie de Mme Richelieu*). Tel que soupçonné, plusieurs médicaments mériteraient d'être retirés selon l'application MedStopper. L'association de psychotropes est particulièrement troublante et doit être priorisée. Vous contactez le médecin pour lui faire part de votre inconfort face à la thérapie que reçoit Mme Richelieu. Il accepte que vous la rencontriez en présence de sa fille pour évaluer les traitements ensemble et établir un plan de déprescription.

d'éléments qui complexifient et peuvent compromettre le succès d'une thérapie. De fait, peu de données probantes permettent de prédire les résultats des traitements chez les aînés. Composer avec les multiples dimensions de la relation vieillissement-médicaments se révèle ardu. Cet article vise ainsi à revoir les principes entourant l'évaluation de la pharmacothérapie chez l'aîné afin d'assurer un usage optimal des médicaments.

Impacts du vieillissement sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie

Le vieillissement s'accompagne de modifications physiologiques qui affectent les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de plusieurs médicaments. Les variations interindividuelles très marquées rendent toutefois délicates les généralisations⁶. La règle générale de base repose donc sur un ajustement individualisé selon les caractéristiques propres à la personne traitée.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique réfère aux processus impliqués dans le devenir du médicament dans l'organisme. En termes simples, la pharmacocinétique s'intéresse à ce que le corps fait subir au médicament. Contrairement à la conception commune, peu de données soutiennent l'hypothèse que le vieillissement en lui-même perturbe la pharmacocinétique

Analyse de la pharmacothérapie de Mme Richelieu

Médicament	Indication au dossier	Beers	STOPP	Anti-chol*	Commentaires
Métoprolol	Hypertension				Peu utile chez l'aîné pour HTA; vérifier TA et ajuster doses des autres médicaments au besoin
Hydrochlorothiazide	Hypertension				Incontinence urinaire – remplacer ?
Lisinopril	Hypertension				Vérifier fonction rénale; poursuivre si adéquate
Pantoprazole	Inconnue	✓	✓		Vérifier indication – cesser ?
Acétaminophène	Douleur				Attention dose pour femme frêle – réduire à dose minimale efficace
Docusate de sodium	Constipation				Efficace ?
Sennosides	Constipation				Efficace ?
Zopiclone	Insomnie	✓	✓		2 médicaments contre insomnie; 5 psychotropes avec lourd fardeau anticholinergique. Dépression et anxiété à réévaluer
Amitriptyline	Insomnie	✓	✓	✓	
Clonazépam	Anxiété	✓	✓	✓	
Paroxétine	Dépression	✓	(✓)	✓	
Risperidone	Dépression(?)	✓	✓	✓	
Calcium	Ostéoporose				Dose quotidienne versus apports alimentaires à évaluer
Vitamine D	Ostéoporose				Passer à une dose hebdomadaire pour réduire le nombre de prises quotidiennes
Alendronate	Ostéoporose				
Fer	Anémie		✓		Évaluer nécessité –
Toltérodine	Incontinence			✓	Évaluer efficacité réelle Évaluer si des mesures non pharmacologiques (tel un horaire mictionnel) pourraient éviter la prise; + Évaluer interactions CYP3A4
Allopurinol					Nécessaire ?
Simvastatine					Nécessaire ?
Lévothyroxine					S'assurer que le produit n'est pas utilisé seulement en prévention (TSH élevé sans symptômes) + prise avec calcium

HTA : hypertension artérielle; TA : tension artérielle; TSH : thyroestimuline

*Propriété anticholinergique

Étape	Changements associés au vieillissement	Conséquences cliniques	Exemples de médicaments impliqués
Absorption	■ Étape la moins perturbée par le vieillissement pour les formulations orales ■ Augmentation du pH gastrique ■ Comorbidités et comédications peuvent influencer (diminution du transit gastrointestinal; changement du pH)	■ Formulations orales aussi bien absorbées que chez les plus jeunes. ■ Peu de données pour les formulations transdermiques, buccales, bronchiques	■ Dompéridone ■ Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)
	Conclusion : Les changements attribuables au vieillissement en soi sont peu susceptibles d'être pertinents cliniquement		
Distribution	■ Augmentation du ratio gras/eau, affectant le volume de distribution des médicaments ■ Diminution des taux d'albumine (principalement chez les aînés frêles, malnutris ou ayant plusieurs morbidités)	■ Les médicaments hydrosolubles ont un plus petit Vd et ainsi une plus grande concentration plasmatique. La dose de charge doit être réduite en raison du plus petit volume de distribution. ■ Les médicaments liposolubles ont un plus grand Vd augmentant le temps requis pour obtenir l'équilibre et celui pour favoriser l'élimination ■ Augmentation de la concentration libre des médicaments liés à l'albumine (augmentation de l'effet même si la concentration plasmatique totale semble normale)	■ Vd diminué : digoxine, théophylline, éthanol, famotidine, lithium, salicylates, aminosides ■ Vd augmenté : amiodarone, diazépam, fluoroquinolones, linézolide, daptomycine, vancomycine, vérapamil, antipsychotiques ■ Liés à l'albumine : phénytoïne, acide valproïque, warfarine, salicylates
	Conclusion : Pour l'aîné en bonne santé, peu d'impacts importants. Accumulation possible pour produits liposolubles si mécanismes d'élimination perturbés; augmentation de la fraction libre significative dans les cas de malnutrition ou de maladies affectant la concentration d'albumine.		
Métabolisme	■ Réduction de la capacité du foie (réduction du volume et de l'irrigation) ■ Efficacité des cytochromes peut-être réduite	■ Augmentation de la biodisponibilité de médicaments ayant de forts premiers passages hépatiques ■ Réduction de conversion en produits actifs pour promédicaments	■ Produits avec fort premier passage hépatique : propranolol, labétalol, vérapamil ■ Promédicaments : énalapril, perindopril
	Conclusion : La diminution de l'activité du foie peut entraîner des concentrations plasmatiques supérieures chez l'aîné.		
Élimination	■ Diminution de la filtration glomérulaire	■ Clairance réduite des produits éliminés par le rein et de leurs métabolites	■ Digoxine, lithium, antibiotiques hydrosolubles, allopurinol, aténolol, captopril ■ Métabolites de de la morphine
	Conclusion : Impact important pour plusieurs médicaments éliminés par le rein. Ajuster les doses selon la fonction rénale et assurer le suivi périodiquement.		

Vd : volume de distribution

des médicaments (**tableau 1**)^{7,8}. Très grossièrement, sans prétendre effectuer une généralisation pour tous les médicaments, on constate que les différences observées dans l'ensemble des paramètres pharmacocinétiques entre les individus de plus de 65 ans et les 30-40 ans demeurent généralement modestes, avec 20 % à 40 % d'écart⁷. Pour plusieurs médicaments, l'influence de la nourriture, du sexe, des comorbidités (p. ex., maladies rénales et cardiaques), de la polymédication et des facteurs génétiques s'avère beaucoup plus importante pour l'ensemble des paramètres pharmacocinétiques, entraînant des changements de l'ordre de 50 % à 300 %⁷.

Certaines exceptions confirment néanmoins cette règle. Shah présente le cas du bénomaxprofène, un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) commercialisé en 1980 en Europe et en 1982 aux États-Unis⁷. Ce médicament, lancé à grand renfort de publicité, a connu un succès de prescription phénoménal. Or, plusieurs cas de photosensibilité et d'hépatotoxicité ont été recensés après sa mise en marché. Lors du retrait du produit en 1982, on dénombrait 61 morts, la majorité chez les aînés. Des études subséquentes ont démontré que le temps de demi-vie du bénomaxprofène passait de 16 à 35 heures chez le jeune adulte à 110 heures chez l'aîné en bonne santé⁹.

Absorption

L'absorption des médicaments par voie orale constitue le paramètre pharmacocinétique le moins affecté par le vieillissement¹⁰. La réduction de la vidange gastrique, la diminution de la motilité gastro-intestinale, la réduction du flot sanguin gastro-intestinal et la diminution de la surface intestinale ont peu d'impact clinique réel sur l'absorption¹¹. L'absorption totale de la plupart des médicaments n'est donc pas modifiée⁸. Par ailleurs, des études récentes n'ont pu établir aucune relation entre l'âge et la diminution de la sécrétion d'acide à moins qu'il n'y ait atrophie de la muqueuse gastrique⁸. La montée vertigineuse de l'usage des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) pourrait toutefois rendre plus difficile l'interprétation des études dans l'avenir⁸. Enfin, il importe de réitérer que l'absorption et d'autres paramètres pharmacocinétiques seront considérablement modifiés si des produits qui ne sont pas destinés à être écrasés (p. ex., longue durée d'action) sont broyés. Dans ces circonstances, l'efficacité des médicaments peut évidemment en être affectée. Il s'avère particulièrement important de le mentionner pour les personnes âgées qui ont parfois des difficultés à avaler les médicaments.

Distribution

Le volume de distribution est affecté par les changements de composition corporelle. La masse lipidique passe de 19 % à 35 % entre 25 et 70 ans chez les hommes et de 33 % à 49 % chez les femmes¹². Parallèlement, l'eau et la masse musculaire diminuent d'environ 1 % chaque année après 50 ans^{13,14}. Ainsi, le volume de distribution des

médicaments hydrosolubles, comme la morphine, la digoxine ou la théophylline, diminue et le volume de distribution des médicaments liposolubles, comme les benzodiazépines ou les antipsychotiques, augmente⁷. La demi-vie des médicaments liposolubles s'allonge. Celle du diazépam, par exemple, s'accroît de trois à quatre fois chez une personne de 80 ans, comparativement à une personne de 20 ans¹⁵. Toutefois, pour la plupart des médicaments, l'impact clinique sera faible¹⁶. Par ailleurs, si le volume de distribution s'avère pertinent pour le calcul des doses de charges, les changements qui l'affectent procurent en général peu d'impact sur l'exposition totale⁸. En effet, une diminution du volume de distribution d'un produit hydrosoluble (p. ex., digoxine) produira au départ une augmentation du pic des concentrations plasmatiques, mais comme la fraction de médicament disponible pour élimination sera également plus élevée, la clairance s'en trouvera augmentée. Il s'installera ainsi un équilibre entre le volume de distribution réduit et l'augmentation de l'élimination, résultant en une exposition similaire¹⁷. Cette logique nécessite évidemment que le processus d'élimination soit adéquat.

Dans des conditions normales de vieillissement, la liaison des médicaments aux protéines plasmatiques est peu affectée. L'albumine sérique décroît d'environ 40 g/L chez les jeunes adultes à 35 g/L chez les personnes de plus de 80 ans¹⁸. Ce changement est non significatif cliniquement^{19,20}. Toutefois, la malnutrition ou certaines maladies chroniques comme l'arthrite, la maladie de Crohn, le cancer, le syndrome coronarien aigu, les dysfonctions hépatiques et rénales peuvent engendrer des niveaux réduits d'albumine sérique²¹. La fraction libre du médicament sera augmentée même si les concentrations plasmatiques totales paraissent normales. L'effet sera important pour les médicaments fortement liés qui possèdent des index thérapeutiques étroits, comme la warfarine, l'acide valproïque ou la phénytoïne¹⁰. Autrement, l'augmentation de la fraction libre facilitera l'élimination et aura peu d'impact clinique si l'élimination est adéquate⁸. Enfin, la glycoprotéine alpha1-acide, qui lie les médicaments basiques, peut quant à elle augmenter chez les aînés, mais encore une fois, l'impact clinique serait marginal⁸.

Métabolisme

Le métabolisme hépatique joue un rôle de premier plan dans la transformation des médicaments. Il dépend de trois éléments : le taux d'arrivée du médicament au foie (c'est-à-dire, le flot sanguin), le transfert du produit du sang jusqu'aux hépatocytes, et la capacité des hépatocytes à transformer le médicament. La capacité métabolique décroît d'environ 30 % après l'âge de 70 ans²². La diminution de 20 % à 50 % du volume du foie et du flot sanguin qui l'irrigue expliquerait en grande partie ce déclin⁸. Les impacts cliniques des modifications enzymatiques semblent quant à eux peu

importants⁸. Il faut néanmoins noter que les polymorphismes génétiques (affectant par exemple les CYP2C9 [métabolisme de la warfarine], ou CYP2D6 [métabolisme de plusieurs médicaments cardiovasculaires et psychoactifs]) sont aussi présents chez les aînés et peuvent influencer sur la réponse thérapeutique⁷.

La réduction du métabolisme engendre des impacts significatifs pour certains médicaments²³. Par exemple, la clairance de la phénytoïne serait réduite d'environ un tiers entre 65 et 85 ans²⁴. La biodisponibilité des produits qui ont un fort premier passage hépatique, comme le propranolol et le labétalol, pourrait être augmentée¹⁰. De même, l'activation de promédicaments, comme le périndopril ou l'énalapril, pourrait être ralentie¹⁰.

Les réactions de phase II sont moins influencées par le vieillissement⁸. Ces réactions impliquent l'ajout de groupements hydrosolubles pour faciliter l'élimination, notamment rénale, des médicaments. Plusieurs groupements peuvent être liés, tels que l'acide glucuronide (la glucuroconjugaison est la réaction la plus fréquemment impliquée dans les réactions de phase II), la glycine (glycoconjugaison) et le sulfate (sulfoconjugaison). Le métabolisme des benzodiazépines conjuguées (lorazépam, oxazépam et témazépam) étant peu affecté par le vieillissement, ces produits sont privilégiés chez les aînés. Par exemple, la clairance du témazépam demeure la même entre les adultes jeunes et les plus âgés⁸. Ce constat ne tient toutefois pas pour les individus frêles. Le métabolisme de l'acétaminophène, du métoclopramide et de l'aspirine est réduit et peut occasionner de graves conséquences chez les individus frêles⁸. Ainsi, l'acétaminophène emprunte chez ces individus une voie alternative médiée par les cytochromes pour être éliminé, conduisant à la production d'un métabolite toxique⁶. Ce dernier est habituellement neutralisé par conjugaison, mais les réserves de glutathion nécessaire à ce mécanisme sont hypothéquées, surtout dans un contexte de malnutrition. Les doses maximales d'acétaminophène doivent donc être réduites pour éviter la toxicité hépatique. À notre connaissance, il n'existe pas de recommandations canadiennes officielles quant aux doses à utiliser dans les circonstances. Un organisme australien propose des ajustements (information sur le site Web : <https://www.health.qld.gov.au/qhpolicy/docs/gdl/qh-gdl-415.pdf>). Ainsi, pour les personnes frêles de plus de 50 kg, on recommande 0,5-1 g/dose, sans dépasser 3 g/24 heures; pour les personnes de moins de 50 kg, on recommande une dose de 15 mg/kg à répéter aux 4-6 heures, pour un maximum de 4 doses/24 h. Ces mêmes ajustements peuvent être mis en œuvre pour tous les adultes présentant des facteurs de risque, comme la déshydratation prolongée, la malnutrition chronique, l'abus d'alcool et l'utilisation chronique d'anticonvulsivants. Enfin, chez les personnes avec une insuffisance hépatique sévère connue, on recommande de réduire la dose

quotidienne maximale à 2 g pour celles pesant au moins 50 kg, et de donner un maximum de trois doses quotidiennes de 15 mg/kg à celles pesant moins de 50 kg.

Élimination

La filtration glomérulaire décroît avec l'âge. Des données historiques indiquent que le taux de filtration glomérulaire diminuerait d'environ 8 ml/min à chaque décennie²⁵. Or, il semble que plusieurs paramètres (variabilité interindividuelle, maladies plus fréquentes chez les aînés, comme l'hypertension, l'insuffisance cardiaque ou le diabète, et l'exposition chronique à des médicaments néphrotoxiques) aient pu confondre ces mesures⁸. La réduction associée à l'âge en lui-même serait moindre que ces estimations⁸. Néanmoins, comme environ 15 % à 20 % des aînés présentent un taux de filtration glomérulaire inférieur à 60 ml/min^{26,27}, il est essentiel d'ajuster adéquatement les posologies selon la fonction rénale chez les aînés. Les médicaments utilisés à long terme devraient être réévalués régulièrement, puisque la fonction rénale peut évoluer en fonction de l'âge, des maladies et de la médication concomitante⁸.

Pharmacodynamie

La pharmacodynamie réfère à l'action d'un médicament sur l'organisme. En d'autres termes, ce que le médicament fait au corps. Les données pointent généralement vers une sensibilité pharmacodynamique accrue chez les aînés²⁸. Toutefois, cette sensibilité n'est pas universelle, et les mécanismes les expliquant ne sont pas encore bien connus²⁸. Plusieurs facteurs conditionnent la pharmacodynamie d'un médicament : sa concentration au niveau du récepteur, la qualité de ses interactions avec le récepteur (variation dans le nombre de récepteurs, affinité, réponses des seconds messagers, réponse cellulaire), les variations physiologiques et homéostatiques de la personne, et les changements dans les réserves fonctionnelles^{10,28}.

Médicaments du système nerveux central

Plusieurs changements physiologiques se traduisent par des modifications fonctionnelles dans le système nerveux des aînés. Y figurent des altérations des neurotransmetteurs et des récepteurs, des changements hormonaux, et une plus grande perméabilité de la barrière hémato-encéphalique²⁸. L'activité réduite des glycoprotéines p, des pompes qui transportent activement certains médicaments à l'extérieur du système nerveux central, expose le cerveau à des concentrations de médicaments plus élevées et de manière plus prolongée²⁸.

L'influence de l'âge sur l'effet des benzodiazépines est connu¹⁰. Les aînés montrent davantage de sédation et des performances moindres que les jeunes pour une même

concentration plasmatique¹⁵. Il ne semble pas que l'activité du récepteur GABA soit en cause, mais que la distribution des benzodiazépines dans le système nerveux central soit accrue chez l'ainé²⁸.

Médicaments cardiovasculaires

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) : Les jeunes souffriraient préférentiellement de maux de tête avec les IECA, alors que les aînés manifesteraient plus d'orthostatisme et d'étourdissements avec ces produits²⁸. Les IECA et les ARA provoquent également plus fréquemment des hyperkaliémies et une augmentation de la créatinine sérique chez les aînés.

Bloqueurs des canaux calciques (BCC) dihydropyridines : Les aînés ont une sensibilité accrue au début du traitement, mais l'effet s'estompe en trois mois²⁸. Ceci s'expliquerait par : 1) une diminution de la réponse des barorécepteurs, qui se corrigerait d'elle-même avec le temps; 2) une tension artérielle plus élevée, permettant une action accrue des produits²⁸. Par ailleurs, comme ces produits ont plusieurs interactions pharmacocinétiques (substrats du CYP3A4), il faut agir de prudence lorsqu'ils sont combinés avec tout inducteur ou inhibiteur de ce cytochrome ou dans un contexte de polymédication, qui augmente le risque d'interactions. Ces interactions pharmacocinétiques peuvent accroître ou diminuer l'effet thérapeutique.

BCC non dihydropyridines : En raison d'une clairance réduite, les aînés subiraient une plus grande diminution de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque que les jeunes à la suite de l'administration de vérapamil²⁸. Cet effet ne serait pas observé pour le diltiazem²⁸. Encore une fois, plusieurs interactions médicamenteuses pharmacocinétiques peuvent affecter l'effet des produits. Enfin, la constipation est fréquente chez les aînés avec ces produits et doit être surveillée.

Bêtabloquants : La sensibilité aux effets pharmacodynamiques des bêtabloquants diminue avec l'âge, rendant ces produits moins attrayants pour le traitement de l'hypertension artérielle²⁸. Des variations dans la conformation des récepteurs ou des altérations dans l'affinité des seconds messagers comme les protéines G pourraient être en cause²⁸.

Diurétiques : En général, les études montrent une diminution de l'activité diurétique et de la réponse natriurétique chez les aînés²⁸. Les diurétiques thiazidiques perdent également de leur efficacité lorsque la clairance rénale diminue sous les 30 mL/min.

Warfarine et autres anticoagulants oraux : Plusieurs données suggèrent que les saignements sont accrus chez les aînés recevant de la warfarine. Les mécanismes

II

Médicaments associés à des effets indésirables chez les aînés (inspiré de Barez et coll⁴³.)

Effets	Médicaments pouvant causer un effet indésirable	Commentaires
Troubles de l'équilibre et de la marche	Psychotropes (benzodiazépines, antidépresseurs, antiparkinsoniens, antiépileptiques)	
Chutes	Opiïdes Anticholinergiques Hypotenseurs Hypoglycémiants Diurétiques	Comme les diurétiques augmentent l'incontinence urinaire, l'augmentation des allers-retours fréquents et rapides aux toilettes accroît le risque de chutes
Hypotension orthostatique	Antihypertenseurs Antidépresseurs Antiparkinsoniens	Risque accru avec antihypertenseurs en début de traitement. Certains antidépresseurs (ex. venlafaxine) associées à hypertension artérielle – surtout pour doses élevées
Rétention urinaire	Opiïdes Antipsychotiques Anticholinergiques Antidépresseurs	
Incontinence urinaire	Diurétiques	
Troubles de la fonction sexuelle	Psychotropes Bêtabloquants Diurétiques	Plusieurs antidépresseurs associés à un risque accru de troubles sexuels (diminution de la libido, impuissance...)
Troubles du transit gastro-intestinal, xérostomie	Anticholinergiques Opiïdes Diurétiques Antipsychotiques Antidiabétiques	Troubles digestifs fréquents avec antidiabétiques
Troubles du sommeil	Varénicline Benzodiazépines Antiparkinsoniens	



Exemples d'interactions médicamenteuses à surveiller étroitement* chez les aînés^{58,66}

Interactions	Conséquence et recommandations
IECA/ARA + Suppléments de potassium IECA/ARA + Amiloride ou triamtérène	Risque d'hyperkaliémie; Éviter, à moins d'hypokaliémie prouvée sous IECA
IECA/ARA + Lithium	Risque de toxicité au Li; Éviter; monitorer [Li]
Diurétiques thiazidiques + Lithium	Risque de toxicité au Li; Éviter; monitorer [Li]
AINS + Lithium	Risque de toxicité au Li; Éviter
AINS + Corticostéroïdes	Risque d'ulcère ou de saignements gastro-intestinaux; Éviter; sinon, donner protection gastro-intestinale
AINS + Acide acétylsalicylique AINS + Antiplaquettaires AINS + Warfarine	Risque de saignement; Éviter; monitorer de très près s'ils doivent être utilisés conjointement
Bloqueurs alpha-1 + Diurétiques de l'anse	Risque d'incontinence chez la femme; Éviter
Anticholinergiques + Anticholinergiques**	Risque de déclin cognitif; Éviter; Minimiser le nombre de produits anticholinergiques
ISRS + Tramadol	Risque de syndrome sérotoninergique; Éviter
≥3 psychotropes, incluant : antidépresseurs, antipsychotiques, benzodiazépines, agonistes des récepteurs des benzodiazépines, opioïdes	Risque de chute; Minimiser le nombre de psychotropes

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien; ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II;

IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; ISRS : inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine

* Il n'est pas toujours possible d'éviter complètement les interactions médicamenteuses chez les aînés.

En l'absence d'alternative, il est nécessaire d'utiliser les médicaments avec prudence et d'assurer une surveillance étroite.

** Exemples d'anticholinergiques : antihistaminiques de première génération, antiparkinsoniens (benztropine, trihexyphénidyl), relaxants musculaires (cyclobenzaprine, orphénadrine), antidépresseurs tricycliques, paroxétine, certains antipsychotiques (surtout de première génération, clozapine et olanzapine) et antimuscariniques pour l'incontinence urinaire.

exacts de cette sensibilité ne sont pas élucidés²⁸. Des risques accrus de saignements sont aussi rapportés pour les nouveaux anticoagulants oraux²⁹. Des études sont nécessaires pour départager l'effet du vieillissement de l'effet des autres facteurs de

risque associés au vieillissement (faible poids, insuffisance rénale, multimorbidité...) ²⁹. Pour le moment, la meilleure façon de réduire les saignements chez les aînés demeure le respect des conditions d'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux, comme celles préconisées par l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux.

Médicaments endocriniens

Hypoglycémiants : La résistance à l'insuline augmente avec l'âge, ce qui peut influencer sur l'efficacité des médicaments hypoglycémiants ²⁸.

Bilan

En somme, chez l'individu en bonne santé, la pharmacocinétique sera surtout conditionnée par les fonctions rénale et hépatique réduites. La polymédication et les maladies chroniques ont des effets cruciaux sur les processus pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Il est essentiel d'adapter les doses à la situation clinique. En règle générale, la recommandation « débuter à faible dose, augmenter graduellement » s'applique bien au traitement des aînés.

Problèmes liés à la pharmacothérapie

Les rapports faisant état de pharmacothérapies problématiques abondent chez l'aîné. Ce phénomène s'explique de diverses façons : 1) instauration de traitements inappropriés pour la condition clinique; 2) traitements maintenus alors que le problème traité est résolu ou que la pertinence clinique doit être remise en question (p. ex., statine en fin de vie); 3) risques associés au médicament devenus plus grands que les bénéfices (changements de pharmacocinétique ou de pharmacodynamie; nouvelles maladies; nouveaux médicaments augmentant le risque d'interactions); 4) complexité intrinsèque des multiples thérapies générant des effets indésirables et des interactions. Cette section et la suivante mettent en lumière certains de ces aspects.

Effets indésirables

Les effets indésirables sont tristement courants chez les aînés ³⁰⁻³³. Ils constituent une cause fréquente d'hospitalisation et sont associés à un risque accru de morbidité et de mortalité ³⁰⁻³². En général, le risque d'être hospitalisé pour un effet indésirable s'accroît de quatre à sept fois chez les aînés par rapport aux adultes plus jeunes ³². De fait, jusqu'à 31 % de toutes les hospitalisations chez les aînés seraient attribuables à des effets indésirables ³². Entre 1999 et 2006, les États-Uniens de 75 ans et plus présentaient un risque environ sept fois plus élevé de mourir d'un effet indésirable que le groupe

des 20-54 ans (Rapport de cote : 6,96; intervalle de confiance (IC) 95 % 6,30-7,69)³⁰. Il faut toutefois noter que ce risque n'est pas ajusté pour des facteurs confondants potentiels (pathologies, sexe, polymédication...).

Il est contestable d'affirmer que l'âge *per se* est la cause de l'augmentation des effets indésirables; les caractéristiques physiologiques et fonctionnelles des individus (dysfonction rénale, polymédication...) sont probablement plus importantes que la mesure chronologique de l'âge^{7,34-36}. De fait, le nombre de médicaments émerge comme le facteur de risque le plus documenté pour les effets indésirables^{36,37}.

Environ la moitié des effets indésirables seraient prévisibles, incluant ceux survenant à l'hôpital³⁸. Biejer et de Blaye ont démontré que chez les aînés néerlandais, jusqu'à 88 % des hospitalisations causées par les effets indésirables pouvaient être prévenues, comparativement à 24 % pour les adultes plus jeunes³⁹. Plus de 60 % des effets indésirables menant à l'hôpital et 70 % des effets chez les aînés observés à l'hôpital sont causés par la liste suivante de médicaments : antibiotiques, anticoagulants, digoxine, diurétiques, hypoglycémifiants, antinéoplasiques, AINS⁴⁰. La warfarine serait à elle seule responsable de 75 % de toutes les hémorragies causant une hospitalisation³². L'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux pourrait changer cette proportion dans l'avenir, puisqu'ils sont eux aussi associés à de grands risques d'hémorragies chez les aînés. Une hospitalisation d'urgence sur 30 a été associée à des effets indésirables en Espagne⁴¹. La majorité des patients (86 %) était exposée à une polymédication et près de la moitié (49 %) présentait une interaction médicamenteuse. Les effets indésirables les plus courants comprenaient : une insuffisance rénale aiguë avec des inhibiteurs du système rénine-angiotensine; des saignements gastro-intestinaux avec des antithrombotiques ou des AINS; et des saignements intracrâniens avec des antagonistes de la vitamine K. En somme, la plupart des réactions indésirables les plus morbides surviennent avec des médicaments relativement communs et dont les effets indésirables sont bien connus.

Par ailleurs, les produits en vente libre génèrent également des effets indésirables et ils ne devraient pas être sous-estimés. Mhatre et Sansgiry ont révélé que 18,2 % des 154 aînés états-uniens qu'ils ont questionnés utilisaient de manière inappropriée des médicaments en vente libre, et que 22,1 % d'entre eux ont rapporté des effets indésirables liés à la consommation de ces produits⁴².

Les effets indésirables se présentent souvent de manière non spécifique chez les aînés (fatigue, vertiges...), ce qui complique leur identification⁴³. Ils peuvent être banalisés et considérés comme des phénomènes liés au vieillissement ou des syndromes gériatriques^{6,43,44}. En général, chaque nouveau symptôme ou dégradation

de l'état général devrait systématiquement être évalué comme un effet indésirable potentiel⁴³. Le **tableau II** mentionne des classes de médicaments connues pour induire des effets indésirables chez les aînés. Identifier correctement un effet indésirable permet d'éviter de fâcheuses cascades médicamenteuses, caractérisées par l'introduction de médicaments pour contrer les effets indésirables causés par d'autres médicaments.

Interactions médicamenteuses

Le facteur le plus significatif pour augmenter le risque d'interaction médicamenteuse demeure le nombre de médicaments utilisés. La vigilance s'impose donc chez les aînés. Dans une étude menée à Montréal chez 275 aînés hospitalisés, la probabilité d'une interaction impliquant un cytochrome escaladait avec le nombre de médicaments : de 50 % avec 5 à 9 médicaments à 81 % avec 10 à 14, puis 92 % avec 15 à 19 et jusqu'à 100 % avec 20 médicaments et plus⁴⁵.

Globalement, on estime que la prévalence des interactions chez les aînés s'élève à entre 1,5 % et 47,4 % dans la communauté; entre 3,3 % et 55 % dans les résidences pour personnes âgées et entre 2,5 % et 80 % à l'hôpital⁴⁶. Une tendance à la hausse est notée. Aux États-Unis, environ 15,1 % des aînés étaient considérés à risque d'une interaction médicamenteuse majeure en 2010-2011, alors que le taux était de 8,4 % en 2005-2006 ($p < 0,001$)⁵.

Le **tableau III** présente certaines interactions particulièrement délétères chez les aînés. Dans la mesure du possible, ces associations devraient être évitées, d'autant que leur impact se révèle souvent plus grand dans la communauté que dans les essais cliniques. C'est le cas pour l'association spironolactone et IECA/ARA dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Jamais le risque dans les essais cliniques n'a-t-il atteint les sommets observés en clinique (p. ex., risque d'hyperkaliémie accru de 13,59 fois [IC 95 % 11,63-15,88]⁴⁷).

Les logiciels peuvent identifier de manière systématique les interactions potentielles. Or, plusieurs disparités dans le nombre d'interactions incluses ont été constatées entre ces logiciels, et la gravité attribuée à chacune des interactions varie⁴⁶. Plus important encore, les logiciels sont souvent peu spécifiques, créant une fatigue pour l'utilisateur qui pourrait ignorer des alertes importantes⁴⁸. La capacité des logiciels semble par ailleurs ne pas se comparer avec la pertinence des interventions des pharmaciens^{49,50}. Pour l'instant, le jugement clinique du pharmacien demeure donc la meilleure option. Par exemple, les opinions pharmaceutiques basées sur le jugement clinique du pharmacien auront les meilleurs impacts auprès des prescripteurs et accroîtront les collaborations interprofessionnelles.

Établir une liste de tous les produits utilisés (vente libre et prescription)

Identifier l'indication, détailler les effets indésirables, s'enquérir de l'adhésion et de la perception du patient face à chacun des médicaments. Vérifier les interactions, les prescriptions potentiellement inappropriées et les médicaments manquants. Estimer la fonction rénale et adapter les posologies au besoin.

Éliminer tous les médicaments qui n'ont pas de bénéfices

Songer à retirer les médicaments prn qui n'ont pas été utilisés depuis un mois. Tenter de minimiser le nombre de médicaments utilisés : la polymédication est la cause la plus importante d'interactions et d'effets indésirables.

Considérer tout signe ou symptôme comme un effet indésirable

Ne pas ajouter de médicament pour combattre un effet indésirable (prévenir les cascades médicamenteuses).

Si un médicament est véritablement nécessaire pour traiter un problème de santé, choisir le produit le plus efficace et le plus sécuritaire, et celui dont la posologie est la plus simple.

Effectuer par la suite un suivi de la thérapie (efficacité, innocuité, adhésion)

Ne jamais banaliser la médication, même celle qui semble inoffensive

Au-delà des interactions entre médicaments peuvent survenir des interactions entre les médicaments et les maladies. Elles affectent entre 3,2 % et 30 % des aînés vivant en communauté et 40 % des patients hospitalisés⁴⁶. Ces interactions seraient associées à un risque accru d'effets indésirables⁴⁶. Toutefois, l'impact sur des résultats comme les limitations fonctionnelles, les difficultés à exécuter les tâches de la vie quotidienne, l'institutionnalisation et la mortalité reste à définir⁴⁶.

Sous-prescription

L'omission de prescrire des médicaments appropriés affecte aussi la qualité des traitements chez les aînés. En Australie, pas moins du quart des hospitalisations chez les aînés était précédé d'un indicateur de sous-traitement (médicamenteux ou autre)⁵¹. Plusieurs facteurs influeraient sur cette sous-prescription : multimorbidité, polymédication, âgisme, manque de preuves scientifiques, peur des effets indésirables et problématiques économiques⁵². Les critères START⁵³, présentés dans la prochaine section, constituent une bonne façon d'éviter de sous-prescrire.

L'âge en soi ne doit pas constituer un frein à l'utilisation de thérapies efficaces⁷. Bien qu'il existe encore peu de données issues d'essais cliniques quant à l'efficacité et à la sécurité des médicaments chez les aînés⁵⁴, on voit poindre certaines amorces. En

hypertension, par exemple, les données sont suffisantes pour affirmer que les octogénaires hypertensifs en bonne santé et indépendants devraient être traités comme les aînés plus jeunes⁵⁵. Le bât blesse toutefois dans le cas des personnes polymédicamentées (soit la majorité des aînés !) pour lesquelles les données probantes ne sont pas établies⁵⁵.

Médicaments inappropriés et polymédication

La section suivante traitera des médicaments inappropriés et des outils pour les identifier. Le lecteur intéressé à connaître plus en détail les implications de la polymédication est prié de se référer à une publication antérieure sur le sujet⁵⁶.

Outils pour optimiser la pharmacothérapie chez l'aîné

Critères d'utilisation inappropriée

Plusieurs listes facilitent l'identification des produits problématiques et réduisent la sous-prescription chez les aînés⁵⁷. Les critères de Beers⁵⁸, les STOPP/START⁵³ et le Medication Appropriateness Index⁵⁹ (MAI) sont les plus utilisés⁶⁰.

Les critères de Beers ont été mis au point aux États-Unis et comprennent une liste consensuelle de médicaments identifiés comme potentiellement inappropriés chez les aînés⁵⁸. La plus récente version, publiée en 2015, comprend environ une quarantaine de classes ou de médicaments qui devraient être évités, les raisons qui soutiennent ces choix, la qualité des données probantes, les recommandations cliniques (p. ex., circonstances dans lesquelles il faut éviter), de même que la force de la recommandation. Parmi les médicaments, y figurent : les médicaments avec activité anticholinergique, les antispasmodiques et relaxants musculaires, les AINS traditionnels, les IPP, le glyburide, les benzodiazépines, les antidépresseurs avec activité anticholinergique significative, les antipsychotiques, l'amiodarone et la digoxine. Dans sa plus récente mouture, la publication inclut aussi certains médicaments requérant un ajustement en insuffisance rénale et la présence d'interactions significatives (interactions médicaments-médicaments, médicaments-maladies et médicaments-syndromes).

Les critères STOPP/START ont eux aussi été mis à jour en 2015⁵³. On compte maintenant 80 critères d'arrêt de médication et 34 critères d'instauration de traitements, obtenus de manière consensuelle auprès d'experts. Les critères STOPP sont classés selon les systèmes physiologiques et accompagnés d'une explication concise justifiant le caractère potentiellement inapproprié. Des exemples d'interactions entre médicaments ou médicaments-maladies sont incorporés dans les explications. Par exemple, le 12^e critère de la section cardiovasculaire s'énonce

comme suit : « Antagonistes de l'aldostérone (p. ex., spironolactone, épléronone) avec un médicament épargneur de potassium (p. ex., IECA, ARA, amiloride, triamtérène) sans surveillance de potassium sérique (risque d'hyperkaliémie dangereuse, i.e. > 6,0 mmol/L; le potassium sérique devrait être surveillé régulièrement, au moins tous les six mois. » Les critères START ciblent quant à eux les situations potentielles de sous-prescription, en l'absence de contre-indication chez un individu donné et quand l'espérance de vie et le statut fonctionnel justifient la prescription. Le 5^e critère de la section système nerveux central et oculaire s'énonce ainsi : « Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ou IRSN ou prégabaline si les ISRS sont contre-indiqués) pour l'anxiété sévère, persistante, qui interfère avec l'autonomie. »

Enfin, le MAI comprend 10 critères qui évaluent la conformité d'un médicament⁵⁹. Un score est attribué à chaque fois qu'un critère n'est pas satisfait. La moyenne pondérée des scores permet de jauger le caractère approprié ou non de la médication, allant de zéro (totalement approprié) jusqu'à 18 (complètement inapproprié). Les critères s'énoncent ainsi⁵⁷ :

1. Y a-t-il une indication pour le médicament? (Non : 3 points)
2. Le médicament est-il efficace pour traiter la condition? (Non : 3 points)
3. La dose est-elle adéquate? (Non : 2 points)
4. La posologie est-elle adéquate? (Non : 2 points)
5. La posologie est-elle pratique? (Non : 1 point)
6. Y a-t-il des interactions entre médicaments cliniquement significatives? (Oui : 2 points)
7. Y a-t-il des interactions entre médicaments et maladies cliniquement significatives? (Oui : 2 points)
8. Y a-t-il des duplications inutiles avec d'autres médicaments? (Oui : 1 point)
9. La durée de la thérapie est-elle acceptable? (Non : 1 point)
10. S'agit-il du produit le moins cher comparativement à d'autres d'utilité égale? (Non : 1 point)

L'avantage du MAI repose sur le fait qu'il peut être appliqué à toute médication, dans tout contexte clinique et de façon intemporelle. Il requiert toutefois du temps, surtout si la liste des médicaments est longue et ne met pas en évidence la sous-prescription.

Lignes directrices de pratique clinique

Les lignes directrices de pratique clinique (*practice guidelines*) facilitent la prise en charge des maladies chroniques avec des recommandations basées sur les données

probantes et l'opinion d'experts. Or, ces lignes directrices sont habituellement construites en silo, sans tenir compte des comorbidités, et s'avèrent peu adaptées à la personne âgée. L'adhésion à l'ensemble des recommandations conduit à un nombre souvent excessif de médicaments et génère des interactions dans des contextes de multimorbidité⁶¹. Ainsi, en adhérant à toutes les recommandations, une femme de 79 ans atteinte de maladie pulmonaire obstructive chronique, de diabète de type 2, d'ostéoporose, d'hypertension et d'ostéoarthrite obtiendrait une polymédication de 12 médicaments comprenant plusieurs interactions⁶¹.

L'association gériatrique américaine a publié un guide en 2012 qui peut éclairer la gestion de la thérapie chez les aînés avec de multiples pathologies⁶². Dans ce document, on mentionne notamment l'importance de plusieurs éléments à considérer dans la thérapie, de même que les fondements qui les soutiennent, tels que : incorporer les volontés du patient dans les décisions; reconnaître les limites des données probantes et les adapter aux aînés avec multimorbidité; concevoir le traitement en fonction du contexte du patient : risques, bénéfices, pronostic (espérance de vie, statut fonctionnel, qualité de vie); prendre conscience de la complexité du traitement et de sa faisabilité; utiliser des outils qui optimisent les bénéfices, minimisent le risque et accroissent la qualité de vie. Une application pour appareils mobiles est offerte gratuitement en lien avec ce travail : Multiple chronic conditions : Geriatrics evaluations and management strategies (MCC GEMS), par l'American Geriatrics Society.

Déprescription

La déprescription constitue un processus de retrait d'une médication inappropriée supervisé par un professionnel de la santé dans le but de gérer la polypharmacie et d'améliorer les résultats de santé⁶³. Évoquer un « processus » n'est pas banal : il ne s'agit pas d'un acte isolé, mais d'un ensemble d'étapes au même titre que la prescription. De fait, contrairement à d'autres interventions utiles pour réduire le nombre de médicaments inappropriés (revue de la médication, formation des prescripteurs), la déprescription implique activement le patient⁶⁴. Le lecteur intéressé par les étapes de déprescription peut consulter l'article sur la polypharmacie publié antérieurement dans cette même chronique⁵⁶.

Conférer une responsabilisation et un pouvoir au patient dans la déprescription peut engendrer des résultats hautement intéressants. Ainsi, parmi 261 Québécois utilisateurs chroniques de benzodiazépines âgés de 65 à 95 ans, 27 % des participants du groupe intervention, qui ont reçu de l'information écrite sur les risques des benzodiazépines et sur la possibilité de les sevrer, ont cessé leur benzodiazépine après

six mois, contrairement à 5 % dans le groupe témoin (différence : 23 % (IC 95 % 14 %-32 %, soit un NNT de 4)⁶⁵.

Des protocoles, des articles et d'autres informations sur le thème de la déprescription sont disponibles sur le site de l'Ontario Pharmacy Research Collaboration (OPEN) : www.open-pharmacy-research.ca/research-projects/emerging-services/deprescribing-guidelines. Notamment, des protocoles y sont accessibles pour réaliser la déprescription des inhibiteurs de la pompe à protons et des benzodiazépines. Un protocole pour les antipsychotiques suivra incessamment.

La Health in Aging Foundation, la fondation officielle de la société américaine de gériatrie, a établi une liste de 10 classes de médicaments qui devraient être évitées chez les aînés en se basant sur les critères de Beers 2015. Elle comprend : AINS, digoxine, glyburide, relaxants musculaires, benzodiazépines et agonistes des récepteurs des benzodiazépines, médicaments anticholinergiques (amitryptiline, imipramine, trihexyphénidyl, dicyclomine), mépéridine, produits en vente libre contenant de la diphenhydramine et de la chlorphéniramine, antipsychotiques en l'absence de psychose et estrogènes. Le document, qui s'adresse aux patients, établit les raisons pour lesquelles les produits doivent être évités. On le retrouve à l'adresse suivante : www.healthinaging.org/files/documents/tipsheets/meds_to_avoid.pdf. Cibler ces produits peut constituer un point de départ intéressant dans les processus de déprescription.

Une version préliminaire d'un site Web canadien est également disponible pour identifier quel médicament mérite d'être cessé dans une liste donnée. Il suffit d'insérer les produits utilisés et d'indiquer si la personne est frêle ou non. Le site est disponible à : <http://medstopper.com>. Facile à utiliser, il priorise la déprescription selon les risques des médicaments et leurs bénéfices possibles. On y suggère une méthode de sevrage et y indique si le produit fait partie des critères de Beers⁵⁸ ou de STOPP⁵³.

En guise de résumé, le **tableau IV** propose des éléments de suivi et de surveillance pour la thérapie de l'aîné.

Conclusion

Les médicaments jouent un rôle important dans la santé des aînés. Non seulement ils contribuent à traiter les maladies chroniques et aiguës, mais ils peuvent soulager la douleur, réduire les risques de contracter d'autres maladies et améliorer la qualité de vie. Le pharmacien doit s'assurer que ces buts seront atteints et que les effets néfastes seront réduits. Dans un monde où les lignes directrices et les données probantes sont encore peu développées, le jugement clinique s'avère essentiel. Pour y arriver, le pharmacien doit comprendre les facteurs modifiés par le vieillissement, soupeser

adéquatement les risques et les bénéfices présents et futurs, arrimer les traitements aux buts poursuivis par le patient et assurer un fardeau médicamenteux acceptable. Il doit être en mesure de réaliser une collecte d'informations adéquate, discuter avec le patient ou son représentant et le médecin. Le travail en équipe multidisciplinaire est un incontournable pour l'obtention de résultats optimaux. Par exemple, l'approbation du médecin traitant pour les démarches de déprescription chez l'ainé permet un renforcement significatif et améliore les chances de réussite. Le pharmacien doit aussi effectuer le suivi (monitorage) de la pharmacothérapie des patients âgés envers lesquels il s'est engagé. La loi 41 est intéressante à cet égard. Finalement, il ne faut pas perdre de vue que le vieillissement n'est pas une maladie; compenser avec les médicaments pour les pertes liées à l'âge est non seulement contre-intuitif, mais peut en réalité accélérer le processus de déclin fonctionnel. ■

Références

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

1. *United Nations Department of Economic and Social Affairs Population Division. World population ageing 2013. New York: United Nations publication; 2013.*
2. *Institut de la statistique du Québec. Perspectives démographiques du Québec et des régions. Québec 2014: 123 p.*
3. *Institut canadien d'information sur la santé. Utilisation des médicaments chez les personnes âgées adhérant à un régime public d'assurance-médicaments au Canada, 2012. Ottawa 2014.*
4. *Régie de l'assurance-maladie du Québec. Statistiques. Tableau AM.09. 2013. Disponible à: https://www4.prod.ramq.gouv.qc.ca/IST/CD/CDF_DifsnInfoStats/CDF1_CnsulInfoStatsCNC_iut/DifsnInfoStats.aspx?ETAPE_COUR=3&IdPatronRapp=6&Annee=2013&Per=0&LANGUE=fr-CA (consulté le 16 mars 2016).*
5. *Qato D, Wilder J, Schumm L, Gillet V, Alexander G. Changes in prescription and over-the-counter medication and dietary supplement use among older adults in the United States, 2005 vs 2011. JAMA Intern Med 2016;176: 473-82.*
6. *Mitchell SJ, Kane AE, Hilmer SN. Age-related changes in the hepatic pharmacology and toxicology of paracetamol. Curr Gerontol Geriatr Res 2011: 624156.*
7. *Shah RR. Drug development and use in the elderly: search for the right dose and dosing regimen. Br J Clin Pharmacol 2004; 58: 452-69.*
8. *Reeve E, Wiese M, Mangoni A. Alterations in drug disposition in older adults. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2015; 11: 491-508.*
9. *Hamdy R, Murnane B, Perera N, Woodcock K, Koch I. The pharmacokinetics of benoxaprofen in elderly subjects. Eur J Rheumatol Inflamm 1982; 5: 69-75.*
10. *Boparai MK, Korc-Grodzicki B. Prescribing for older adults. Mt Sinai J Med 2011; 78: 613-26.*

11. Klotz U. *Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly*. *Drug Metab Rev* 2009; 41: 67-76.
12. Forbes G, Reina J. *Adult lean body mass declines with age; some longitudinal observations*. *Metabolism* 1970;19: 653-63.
13. Fülöp TJ, Worum I, Csongor J, Foris G, Leövey A. *Body composition in elderly people. I. Determination of body composition by multiisotope method and the elimination kinetics of these isotopes in healthy elderly subjects*. *Gerontology* 1985; 31: 6-14.
14. Hughes V, Frontera W, Wood M, et coll. *Longitudinal muscle strength changes in older adults: influence of muscle mass, physical activity, and health*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: B209-17.
15. Reidenberg M, Levy M, Warner H, et coll. *Relationship between diazepam dose, plasma level, age and central nervous system depression*. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 23: 371-4.
16. O'Mahony M. *Pharmacokinetics*. Dans: Crome P, Ford G, eds. *Drug and Older Population*. London: Imperial College Press; 2000: 58-9.
17. Benet L, Hoener B. *Changes in plasma protein binding have little clinical relevance*. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71: 115-21.
18. Greenblatt D. *Reduced serum albumin concentrations in the elderly: a report from Boston Collaborative Drug Surveillance Program*. *J Am Geriatr Soc* 1979; 27:20-2.
19. Chin P, Jensen B, Larsen H, Begg E. *Adult age and ex-vivo protein binding of lorazepam, oxazepam and temazepam in healthy subjects*. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72: 985-9.
20. Jensen B, Chin P, Roberts R, Begg E. *Influence of adult age on the total and free clearance and protein binding of (R) and (S)-warfarin*. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 74: 787-805.
21. Grandison M, Boudinot F. *Age-related changes in protein binding of drugs: implications for therapy*. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 271-90.
22. Sotaniemi E, Arranto A, Pelkonen O, Pasanen M. *Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: an analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions*. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61: 331-9.
23. Tan JL, Eastment JG, Poudel A, Hubbard RE. *Age-Related changes in hepatic function: An update on implications for drug therapy*. *Drugs Aging* 2015; 32: 999-1008.
24. Battino D, Croci D, Mamoli D, Messina S, Perucca E. *Influence of aging on serum phenytoin concentrations: a pharmacokinetic analysis based on therapeutic drug monitoring data*. *Epilepsy Res* 2004; 59: 155-65.
25. Mühlberg W, Platt D. *Age-dependent changes of the kidneys: pharmacological implications*. *Gerontology* 1999; 45: 243-53.
26. Aymanns C, Keller F, Maus S, Hartmann B, Czock D. *Review on pharmacokinetics and pharmacodynamics and the aging kidney*. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 314-27.
27. Breton G, Froissart M, Janus N, et coll. *Inappropriate drug use and mortality in community-dwelling elderly with impaired kidney function - the Three-City population-based study*. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 2852-9.

28. Bowie M, Slattum P. Pharmacodynamics in older adults: a review. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007; 5: 263-303.
29. Kundu A, Sardar P, Chatterjee S, Aronow WS, Owan T, Ryan JJ. Minimizing the risk of bleeding with NOACs in the elderly. *Drugs Aging* 2016; May 12 [Epub ahead of print].
30. Shepherd G, Mohorn P, Yacoub K, May D. Adverse drug reaction deaths reported in United States vital statistics, 1999-2006. *Ann Pharmacother* 2012; 46: 169-75.
31. Hofer-Dueckelmann C, Prinz E, Beindl W, et coll. Adverse drug reactions (ADRs) associated with hospital admissions - elderly female patients are at higher risk. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011; 49: 577-86.
32. Salvi F, Marchetti A, D'Angelo F, Boemi M, Lattanzio F, Cherubini A. Adverse drug events as a cause of hospitalization in older adults. *Drug Saf* 2012; 35: 29-45.
33. Al Hamid A, Ghaleb M, Ajadhey H, Aslanpour Z. A systematic review of hospitalization resulting from medicine-related problems in adult patients. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78:202-17.
34. Gurwithz J, Avorn J. The ambiguous relation between aging and adverse drug reactions. *Ann Intern Med* 1991; 114: 956-66.
35. Carbonin P, Pahor M, Bernabei R, Sgadari A. Is age an independent risk factor of adverse drug reactions in hospitalized medical patients? *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 1093-9.
36. Saedder E, Lisby M, Nielsen L, Bonnerup D, Brock B. Number of drugs most frequently found to be independent risk factors for serious adverse reactions: a systematic literature review. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80: 808-17.
37. Magdelijns F, van Avesaath R, Piipers E, Stehouwer C, Stassen P. Health-care related adverse events leading to admission in older individuals: incidence, predictive factors and consequences. *Eur J Public Health* 2016; Mar 21. pii: ckw021. [Epub ahead of print].
38. Hakkarainen K, Hedna K, Petzold M, Hägg S. Percentage of patients with preventable adverse drug reactions and preventability of adverse drug reactions: a meta-analysis. *PLoS One* 2012;7(3): e33236.
39. Beijer H, de Baley C. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002; 24: 46-54.
40. Brahma D, Wahlang J, Marak M, Sangma M. Adverse drug reactions in the elderly. *J Pharmacol Pharmacother* 2013; 4: 91-4.
41. Pedros C, Formiga F, Corbella X, Arnau J. Adverse drug reactions leading to urgent hospital admission in an elderly population: prevalence and main features. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72: 219-26.
42. Mhatre S, Sansgiry S. Assessing a conceptual model of over-the-counter medication misuse, adverse drug events and health-related quality of life in an elderly population. *Geriatr Gerontol Int* 2015; Jan 22. doi: 10.1111/ggi.12443. [Epub ahead of print].
43. Barez T, Monod S, Livio F, Renard D. Guide pratique des effets indésirables médicamenteux chez les séniors. *Revue médicale suisse* 2013; 9: 2054-8.
44. Avorn J, Shrank W. Adverse drug reactions in elderly people: a substantial cause of preventable illness. *Br Med J* 2008; 336: 956-7.

45. Doan J, Zakrewski-Jakubiak H, Roy J, Turgeon J, Tannenbaum C. Prevalence and risk of potential cytochrome P450-mediated drug-drug interactions in older hospitalized patients with polypharmacy. *Ann Pharmacother* 2013; 47: 324-32.
46. Gnjjidic D, Johnell K. Clinical implications from drug-drug and drug-disease interactions in older people. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2013; 40: 320-5.
47. Abbas S, Ihle P, Harder S, Schubert I. Risk of hyperkalemia and combined use of spironolactone and long-term ACE inhibitor/angiotensin receptor blocker therapy in heart failure using real-life data: a population- and insurance-based cohort. *Pharmacoepidemiol drug saf* 2015; 24: 406-13.
48. Payne T, Hines L, Chan R, et coll. Recommendations to improve the usability of drug-drug interaction clinical decision support alerts. *J Am Med Inform Assoc* 2015; 22: 1243-50.
49. Cornu P, Steurbaut S, Sostaric S, Mrhar A, Dupont A. Performance of a clinical decision support system and of clinical pharmacists in preventing drug-drug interactions on a geriatric ward. *Int J Clin Pharm* 2014; 36: 519-25.
50. Zaal R, Jansen M, Duisenberg-van Essen M, Tijssen C, Roukeman J, van den Bemt P. Identification of drug-related problems by a clinical pharmacist in addition to computerized alerts. *Int J Clin Pharm* 2013; 35: 753-62.
51. Caughey G, Kalisch Ellett L, Goldstein S, Roughead E. Suboptimal medication-related quality of care preceding hospitalisation of older patients. *Med J Aust* 2015; 203:220.
52. Cherubini A, Corsonello A, Lattanzio F. Underprescription of beneficial medicines in older people: causes, consequences and prevention. *Drugs Aging* 2012; 29: 463-75.
53. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 2015;44:213-8.
54. Lindley R. Drug trials for older people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012; 67: 152-7.
55. Benetos A, Rossignol P, Cherubini A, et coll. Polypharmacy in the aging patient: management of hypertension in octogenarians. *JAMA* 2015; 314: 170-80.
56. Sirois C. La polypharmacie. *Québec Pharmacie* 2014;61:29-36.
57. O'Connor MN, Gallagher P, O'Mahony D. Inappropriate Prescribing. Criteria, detection and prevention. *Drugs Aging* 2012; 29: 437-52.
58. **American Geriatrics Society. American Geriatrics Society 2015 updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63:2227-46.**
59. Hanlon J, Schmader K. The medication appropriateness index at 20: where it started, where it has been, and where it may be going. *Drugs Aging* 2013; 30: 893-900.
60. Otero M, Moreno-Gomez A, Santos-Ramos B, Agra Y. Developing a list of high-alert medications for patients with chronic diseases. *Eur J Intern Med* 2014; 25: 900-8.
61. Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases. *JAMA* 2005; 294: 716-24.
62. **American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity.**

Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians. J Am Geriatr Soc 2012; 60:E1-25.

63. *Reeve E, Gnjjidic D, Long J, Hilmer SN. A systematic review of the emerging definition of 'deprescribing' with network analysis: implications for future research and clinical practice. Br J Clin Pharmacol 2015; 80: 1254-68.*
64. *Adis Medical Writers. Consider the factors that influence patients' decisions to stop taking potentially inappropriate medications when developing a deprescribing plan. Drugs Ther Perspect 2014; 30: 218-22.*
65. *Tannenbaum C, Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, Ahmed S. Reduction of inappropriate benzodiazepine prescriptions among older adults through direct patient education: the EMPOWER cluster randomized trial. JAMA Intern Med 2014; 174: 890-8.*
66. *Marcum ZA, Hanlon J. Inappropriate medication use and medication errors in the elderly. Dans: Wheling M, ed. Drug therapy for the elderly. Wien: Springer-Verlag; 2013: 117-36.*



eCortex.ca

Répondez à ces questions en vous rendant sur eCortex.

Date limite : 6 juin 2017. Donne 4 UFC.

4. Parmi les éléments suivants, lequel est le plus susceptible d'affecter les paramètres pharmacocinétiques des médicaments pour un aîné considéré en bonne santé ?

- A. Le temps de transit gastro-intestinal augmenté
- B. La diminution de l'albumine sérique observée avec le vieillissement
- C. La diminution du volume de distribution des médicaments hydrosolubles
- D. La réduction de l'activité enzymatique des cytochromes P450
- E. La diminution de la fonction rénale

5. Concernant la pharmacodynamie, laquelle des affirmations suivantes est vraie ?

- A. Les bêtabloquants ont des effets plus marqués chez les aînés.
- B. Pour une même concentration plasmatique, l'effet des benzodiazépines est similaire entre les jeunes adultes et les aînés.
- C. Les diurétiques peuvent être moins efficaces chez les aînés.
- D. Les antidiabétiques oraux tendent à être plus efficaces avec l'âge en raison de la diminution de la résistance à l'insuline.
- E. L'amlodipine est moins efficace chez les aînés que chez les jeunes en début de traitement.

6. Laquelle des affirmations suivantes en lien avec les effets indésirables est vraie ?

- A. L'âge constitue en lui-même un facteur de risque majeur d'effets indésirables.
- B. Une vaste proportion des effets indésirables que subissent les aînés sont prévisibles.
- C. Contrairement à la pensée populaire, la warfarine est rarement impliquée dans les effets indésirables conduisant à une hospitalisation.
- D. Les médicaments en vente libre sont très rarement la cause d'effets indésirables.
- E. Les symptômes que présentent les aînés permettent rapidement d'identifier des effets indésirables puisqu'ils sont très spécifiques.

7. Laquelle des combinaisons suivantes est la moins susceptible d'entraîner une interaction significative ?

- A. IECA + bêtabloquant (insuffisance cardiaque stable)
- B. AINS + lithium (traumatisme mineur et maladie bipolaire)
- C. Alphabloquant et diurétique de l'anse (hypertension artérielle)
- D. Warfarine et acide acétylsalicylique (fibrillation auriculaire)
- E. Paroxétine et toltrérodine (dépression et vessie hyperactive)

8. Les critères de Beers et les critères STOPP identifient des produits qui devraient être évités chez la personne âgée puisqu'ils sont potentiellement inappropriés. Parmi les médicaments ci-dessous, lequel ne fait pas partie de ces listes ?

- A. Glyburide
- B. Zolpidem
- C. Quétiapine
- D. Lisinopril
- E. Cyclobenzaprine

Texte rédigé par **Lyne Gauthier**, B. Pharm., M.Sc., Centre hospitalier de l'Université de Montréal
Révision: Bernard Deshaies, pharmacien, CIUSSS de la Mauricie–et–du–Centre–du–Québec,
Trois-Rivières

L'auteure a reçu des honoraires comme conférencière de la part des compagnies AstraZeneca, Boehringer Ingelheim et Janssen. Le réviseur scientifique ne déclare aucun conflit d'intérêts lié à cet article.

Texte original soumis le 26 octobre 2015.

Texte final remis le 3 avril 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.

Inhibiteurs du SGLT2 et traitement du diabète de type 2



Objectifs d'apprentissage

1. Comprendre le mécanisme d'action et les principales caractéristiques des inhibiteurs du SGLT2.
2. Identifier les avantages et les inconvénients de ces nouveaux agents par rapport aux autres antidiabétiques.
3. Discuter de la place de cette classe d'anti-diabétiques dans le traitement du diabète de type 2.

Introduction

Le diabète de type 2, maladie épidémique, requiert un traitement efficace pour diminuer le risque de complications très sérieuses. Au Canada, environ la moitié des personnes diabétiques n'atteignent pas la cible d'hémoglobine glyquée (HbA1c) recommandée (HbA1c < 7 % pour la majorité)¹. Les lignes directrices canadiennes du traitement du diabète proposent la metformine en première intention, associée aux interventions non pharmacologiques (alimentation saine et activité physique) dont la mise en œuvre est primordiale². La complexité et le caractère évolutif du diabète font qu'une combinaison d'agents thérapeutiques est nécessaire chez la plupart des personnes atteintes. La combinaison de deux agents est à envisager si le taux d'hémoglobine HbA1c initial est supérieur ou égal à 8,5 %². Une approche individualisée est recommandée tant au niveau des cibles glycémiques que des médicaments. Le choix des agents est déterminé en fonction des propriétés des médicaments et des facteurs liés à la personne à traiter (p. ex., HbA1c, comorbidités, âge, etc.)². Les options pharmacologiques se multiplient. Ainsi, aux biguanides, sulfonylurées, méglitinides, thiazolidinédiones, inhibiteurs de l' α -glucosidase, et à l'insuline se sont ajoutés les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (iDPP-4), les agonistes du récepteur du peptide-1 apparenté au glucagon (aGLP-1) et les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2). Cette dernière classe comporte trois agents commercialisés au Canada : la canagliflozine (Invokana^{MD}), fabriquée par la compagnie Janssen et commercialisée en mai 2014, la dapagliflozine (Forxiga^{MD}), par AstraZeneca en janvier 2015, et l'empagliflozine (Jardiance^{MD}), par Boehringer Ingelheim en octobre 2015³⁻⁵. Cette classe, comme toutes les autres, peut être une option en deuxième intention, après la metformine⁶. Tout récemment, l'Association canadienne du diabète a publié une mise à jour intérimaire 2016 en ce qui a trait au traitement pharmacologique du diabète de type 2⁷. La présence d'une maladie cardiovasculaire clinique devient un critère prioritaire dans la sélection d'un agent à ajouter à la thérapie. Ainsi, il est recommandé d'ajouter un iSGLT2 ayant démontré un bénéfice cardiovasculaire chez les patients avec maladie cardiovasculaire établie, chez qui les cibles glycémiques ne sont pas atteintes⁷. À l'heure actuelle, l'empagliflozine représente, pour l'instant, le seul agent qui possède cette caractéristique, tel que démontré dans l'étude EMPA-REG Outcome dont il sera question un peu plus loin.

Pharmacologie et mécanisme d'action

Le SGLT2 est un cotransporteur du sodium et du glucose situé principalement au niveau du segment S du tubule rénal proximal. Il est responsable de la réabsorption dans la circulation de la majorité du glucose présent dans le filtrat glomérulaire⁸. Le

SGLT1, bien que principalement présent dans le petit intestin, se situe sur le segment S3 du tubule proximal et participe aussi à la réabsorption du glucose au niveau rénal⁹. Normalement, le rein réabsorbe tout le glucose filtré. Il existe toutefois un seuil rénal de glucose, soit le seuil de glycémie auquel le rein atteint sa capacité à réabsorber le glucose⁸. Une glycémie plus élevée entraîne de la glycosurie. Ce seuil est plus élevé en présence de diabète. Ainsi, le rein contribue à l'hyperglycémie en réabsorbant une quantité de glucose supérieure à la normale⁸. En inhibant le SGLT2, les « gliflozines » diminuent le seuil rénal du glucose, réduisent la quantité de glucose réabsorbée et augmentent l'excrétion urinaire de glucose (environ 60-80 g par jour)^{8,9}. Ceci entraîne une diminution de la glycémie par un mécanisme indépendant de l'insuline⁸. Cette glycosurie s'accompagne aussi d'une diurèse osmotique et d'une baisse de la pression artérielle systolique⁸⁻¹⁰. La perte de calories associée à la glycosurie se traduit par une légère perte pondérale⁸⁻¹⁰. Les trois agents de cette classe sont très sélectifs pour le SGLT2 par rapport au SGLT1 mais à des degrés divers, l'empagliflozine étant la plus sélective, suivie de la dapagliflozine et enfin de la canagliflozine⁹. L'inhibition du SGLT1 pourrait causer une malabsorption du glucose et du galactose, ainsi que de la diarrhée⁹, ce qui n'est toutefois pas le cas avec ces agents. Par ailleurs, l'inhibition partielle du SGLT1 pourrait contribuer à un délai dans l'absorption du glucose intestinal et à une diminution appréciable de la glycémie postprandiale¹¹.

Pharmacocinétique³⁻⁵

La canagliflozine, la dapagliflozine et l'empagliflozine sont des agents à prise unique quotidienne, absorbés rapidement après administration orale. On recommande d'administrer la canagliflozine de préférence avant le premier repas de la journée, car un retard dans l'absorption du glucose intestinal pourrait diminuer la glycémie postprandiale, tel que dit précédemment. Toutefois, les trois agents peuvent être pris avec ou sans aliments. La prise avec un repas hyperlipidique n'a pas affecté les paramètres pharmacocinétiques de manière cliniquement significative. L'O-glucuronidation constitue la principale voie métabolique; les métabolites sont inactifs. Une liaison aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine, s'effectue dans une proportion importante et n'est pas influencée par l'insuffisance rénale ou hépatique. Une demi-vie d'élimination terminale apparente d'une douzaine d'heures et l'atteinte de l'état d'équilibre après environ cinq jours caractérisent les trois iSGLT2. Le marquage au carbone 14 d'une dose orale de dapagliflozine, de canagliflozine et d'empagliflozine montre une récupération de la dose dans l'urine de 75 %, 33 % et 54,4 % respectivement.

Indications cliniques

Les iSGLT2 sont indiqués dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte pour améliorer l'équilibre glycémique en appoint à un régime alimentaire et à l'activité physique. Ils sont indiqués en monothérapie si la metformine est contre-indiquée ou non tolérée³⁻⁵. L'association avec la metformine est approuvée pour les trois agents³⁻⁵ et des formulations combinées sont offertes (XigDuo^{MD} : dapagliflozine et metformine) ou attendues (p. ex., Invokamet^{MD} [canagliflozine et metformine] et Synjardy^{MD} [empagliflozine et metformine] disponibles aux États-Unis). La triple association iSGLT2, metformine et sulfonyleurée est aussi officiellement approuvée pour les trois produits³⁻⁵. L'association de la dapagliflozine avec la pioglitazone n'est pas recommandée à cause d'une relation incertaine entre ces agents et le cancer de la vessie⁴. La canagliflozine et l'empagliflozine peuvent être prescrites avec la pioglitazone^{3,5}. L'association avec l'insuline est approuvée pour les trois agents³⁻⁵. Toutefois, faute d'étude, l'empagliflozine n'est pas officiellement indiquée avec plusieurs types d'insuline mais bien avec soit une insuline basale, soit une insuline prandiale⁵.

L'association d'un iSGLT2 à un iDPP-4 (p. ex., alogliptine, linagliptine, saxagliptine, sitagliptine) fait l'objet d'essais cliniques. La dapagliflozine est maintenant indiquée avec la sitagliptine (Januvia^{MD})⁴. Une première formulation combinée d'empagliflozine et de linagliptine (Glyxambi^{MD}) a été approuvée aux États-Unis en 2015. Peu de données existent sur l'association d'un iSGLT2 avec un agoniste du GLP-1 à l'heure actuelle, mais des essais sont en cours.

L'utilisation des iSGLT2 dans le diabète de type 1 n'est pas approuvée. Des données préliminaires laissent entrevoir une amélioration de la glycémie à court terme, une diminution de la variabilité glycémique, une perte de poids et une diminution des doses d'insuline^{12,13}. Ces données ont favorisé une utilisation hors indication, mais des cas d'acidocétose, souvent euglycémiques, aussi rencontrés dans le diabète de type 2, suggèrent de faire preuve de prudence et d'attendre les résultats des essais en cours¹⁴.

Essais cliniques

Les trois iSGLT2 ont fait l'objet d'essais cliniques randomisés, contrôlés en monothérapie, bithérapie, trithérapie, et en association avec l'insuline³⁻⁵. Une revue de toutes ces données dépasse le cadre de cet article. L'efficacité des iSGLT2 à baisser l'HbA1c est supérieure au placebo (différence moyenne de -0,66 % avec un IC 95 % : -0,73 % à -0,58 %)¹⁵ et comparable aux autres agents antidiabétiques, selon deux méta-analyses^{15,16}. Globalement, on peut s'attendre à une baisse moyenne de l'HbA1c d'environ 0,5 % à 1 % en monothérapie et de 0,5 % à 0,7 % en ajout à un ou plusieurs

I Essais cliniques randomisés, à double insu et multicentriques impliquant les iSGLT-2

Auteur (référence)	Nombre de participants et durée du suivi	Caractéristiques des participants	Traitement	Résultats
Mearns (16)	N = 755 Durée: 52 sem	Db type 2 sous metf et sulfo HbA1c moy: 8,1 % Poids moy: 88,3 kg	Cana 300 mg die vs sita 100 mg die	HbA1c (%) : cana: -1,03 vs sita: -0,66; D -0,37 (IC 95 %: -0,50 à -0,25) Poids : cana: -2,5 % (-2,4 kg) vs sita: 0,3 % (0,1 kg); D -2,8 % (IC 95 %: -3,3 à -2,2); p<0,001 PAs (mmHg) : cana: -5,1 vs sita: 0,9; D -5,9 (IC 95 %: -7,6 à -4,2); p<0,001
Scherthaner (17)	N= 816 Durée: 52 sem	Db type 2 sous metf HbA1c moy: 7,7 % Poids moy: 88 kg	Dapa 2,5 mg à 10 mg vs glipizide 5 à 20 mg	HbA1c (%) : dapa: -0,52 vs glip: -0,52 D 0,0 (I.C.95 %: -0,11 à 0,11) Poids (kg) : dapa: -3,2 vs glip: 1,4 D -4,65 (IC 95 %: -5,14 à -4,17); p<0,0001 PAs (mmHg) : dapa -4,1 vs glip: 0,61; D -4,71 Hypo (%) : dapa 3,5 % vs glip 40,8 % (p<0,0001)
Nauck (18)	Extension de réf 17 Durée: 208 sem		Dapa vs glipizide	HbA1c (%) : dapa -0,1 vs glip: 0,2; D -0,03 (IC 95 %: -0,51 à 0,09) Poids (kg) : dapa -3,65 vs glip: 0,73 D -4,38 (IC 95 %: -5,31 à -3,46) PAs (mmHg) : dapa -3,69 vs glip: -0,02; D -3,67 (IC 95 %: -5,92 à -1,41) Hypo (%) : dapa 5,4 % vs glip: 51,5 % (p<0,0001)
Del Prato (19)	N=7020 Durée: 3,1 an	Db type 2 et MCV HbA1c ≥7 % et ≤ 9 % sans tx ou A1c ≥7 % et ≤ 10 % avec tx	Empa 10 mg ou 25 mg vs placebo	Issue primaire: empa: 10,5 % vs placebo: 12,1 %; HR: 0,86 (0,74 - 0,99); p = 0,04 supériorité Décès toutes causes: empa 5,7 % vs placebo: 8,3 % HR: 0,68 (IC 95 %: 0,57-0,82); p<0,001 Décès cause CV: empa 3,7 % vs placebo: 5,9 % HR: 0,62 (IC 95 %: 0,49-0,77); p<0,001 Hospit. pour IC: empa 2,7 % vs placebo: 4,1 HR: 0,65 (IC 95 %: 0,50-0,85); p<0,002

N: nombre; db: diabète; metf: metformine; cana: canagliflozine; dapa: dapagliflozine; empa: empagliflozine; sita: sitagliptine; tx: traitement;
PAs: pression artérielle systolique; HR: rapport de risque; hospit. pour IC: hospitalisation pour insuffisance cardiaque; IC: intervalle de confiance

agents antidiabétiques^{10,15,16}. Une perte pondérale autour de 2 à 3 kg et une baisse de la pression artérielle systolique d'environ 3 à 5 mmHg sont attendues^{10,15,16}. Notons qu'il n'y a pas, à notre connaissance, d'essai clinique comparant directement les iSGLT2 entre eux chez les personnes diabétiques. Le **tableau 1** présente les résultats sommaires de quelques essais intéressants. L'étude de Schernthaner et coll.¹⁷ compare la canagliflozine à la sitagliptine chez des patients dont la maîtrise glycémique est inadéquate sous metformine et une sulfonilurée, situation que l'on rencontre souvent en pratique. La dose quotidienne de metformine devait être de 2 g ou plus, ou de 1,5 g et plus si mal tolérée. La dose de sulfonilurée devait être d'au moins 50 % de la dose maximale recommandée. La canagliflozine a démontré une non-infériorité (borne supérieure de l'IC 95 % pour la différence d'HbA1c ne dépassant pas 0,3 %) et une supériorité (borne supérieure de l'IC 95 % pour la différence d'HbA1c ne dépassant pas 0,0 %) par rapport à la sitagliptine. L'analyse *per protocole* a montré une différence d'HbA1c de 0,21 %, ce qui laisse un doute sur la supériorité clinique. Il a été noté un taux élevé d'abandons (44,4 % avec sitagliptine et 32,6 % avec canagliflozine), explicable par le fait qu'il n'y avait pas de traitement de secours permis. La canagliflozine a eu un effet favorable sur le poids et la pression artérielle. Le taux global d'effets indésirables était similaire. La canagliflozine a causé par contre plus d'infections génitales fongiques (15,3 % vs 4,3 % chez les femmes et 9,2 % vs 0,5 % chez les hommes) et plus de polyurie (0,8 % vs 0 %). Les infections fongiques étaient qualifiées de légères à modérées et répondaient au traitement usuel. Le taux d'hypoglycémie, environ 42 %, était semblable avec ces deux agents. Cet essai clinique bien réalisé, de relativement courte durée toutefois, montre que la canagliflozine constitue une option intéressante en ajout à la metformine et à une sulfonilurée.

Un autre essai clinique compare la dapagliflozine au glipizide, une sulfonilurée qui ressemble au gliclazide, en ajout à la metformine¹⁸. Après une période de titration de la dose de 18 semaines, 86,9 % des patients sous dapagliflozine et 72,5 % des patients sous glipizide recevaient la dose maximale. Durant les 26 premières semaines, la baisse d'HbA1c associée au glipizide était plus importante, mais celle-ci s'est atténuée dans le temps. La diminution de l'HbA1c était non inférieure avec l'iSGLT2 par rapport à la sulfonilurée après 52 semaines de traitement. La dapagliflozine a été associée à une perte pondérale et le glipizide, à un gain de poids. Un taux plus élevé de patients a perdu au moins 5 % de son poids initial avec la dapagliflozine (33,3 % vs 2,5 %). La proportion ajustée de patients ayant eu au moins un épisode d'hypoglycémie était 10 fois plus faible avec l'iSGLT2, comparativement au glipizide. L'étude a eu des phases de prolongation jusqu'à une durée totale de 208 semaines¹⁹. L'effet sur l'HbA1c s'est atténué pour les deux agents, bien qu'à un taux plus lent avec la dapagliflozine,

et on se retrouve autour de l'HbA1c initial après quatre ans. L'effet favorable sur le poids et la tension artérielle s'est maintenu. Le principal intérêt de cet essai est sa durée, bien que le nombre de patients ait beaucoup diminué avec le temps, 39,7 % sous dapagliflozine et 34,6 % sous glipizide ayant complété les 208 semaines.

L'étude EMPA-REG OUTCOME, publiée en septembre 2015, est un essai sur la sécurité cardiovasculaire de l'empagliflozine en association avec le traitement antidiabétique standard chez des patients diabétiques de type 2 avec maladie cardiovasculaire établie²⁰. Les patients recevaient de l'empagliflozine 10 mg ou 25 mg, ou un placebo une fois par jour jusqu'à ce qu'il y ait au moins 691 patients présentant un événement inclus dans l'issue primaire. La durée médiane de traitement a été de 2,6 ans. Le traitement antidiabétique devait être ajusté pour atteindre les cibles glycémiques reconnues et le traitement des autres facteurs de risque cardiovasculaire, dont l'hypertension et la dyslipidémie, était aussi de mise. L'empagliflozine a été supérieure au placebo pour diminuer l'issue primaire, à savoir un composite de décès de cause cardiovasculaire (CV), d'infarctus du myocarde non fatal ou d'accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal. La baisse relative de 38 % des décès CV explique principalement ce résultat, étant donné qu'il n'y avait pas de différence pour les deux autres types d'événement. La mortalité de toutes causes et le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ont diminué de 32 % et 35 % respectivement avec l'iSGLT2. L'HbA1c était légèrement plus basse dans le groupe empagliflozine regroupé par rapport au placebo (7,81 vs 8,16 %) à la fin de l'étude et la différence de 0,5-0,6 % à 12 semaines était de 0,24-0,36 % à 206 semaines. Une légère baisse du poids, de la pression artérielle, du tour de taille, et une faible hausse du LDL-cholestérol et du HDL-cholestérol étaient associées à l'empagliflozine, par rapport au placebo. Un point intéressant à noter est que la diminution de la mortalité a été décelée très tôt dans l'étude et s'est maintenue ensuite. Les infections fongiques génitales étaient plus fréquentes avec l'empagliflozine, comme dans la majorité des études. C'est la première fois qu'un agent antidiabétique est associé à une diminution de la mortalité et de la mortalité de type CV dans une étude de sécurité de type CV. Les essais récents avec les inhibiteurs de la DPP-4 (SAVOR TIMI53, EXAMINE, TECOS) et un agoniste du GLP-1 (ELIXA) étaient tous plutôt neutres. De multiples hypothèses sont avancées pour tenter d'expliquer ces résultats très impressionnants. Les résultats d'essais en cours avec les autres iSGLT2 (p. ex., CANVAS, DECLARE TIMI58) sont très attendus.

Effets indésirables³⁻⁵

Les principaux effets indésirables associés aux iSGLT2 sont les infections fongiques génitales et les infections urinaires. Les femmes sont plus susceptibles d'être atteintes,

de même que les personnes ayant des antécédents pour ce type d'infections. L'incidence des infections génitales est de l'ordre de 5 -11 % (environ 1,5 -3 % avec placebo) chez les femmes traitées par un iSGLT2 et de l'ordre de 1,5-4 % (0,3-0,6 % avec placebo) chez les hommes. Le risque ne semble pas lié à la dose. Une méta-analyse de 25 essais randomisés a montré un risque environ quatre fois plus élevé d'infections génitales avec les iSGLT2 qu'avec un comparateur (souvent un placebo) et environ 1,2 fois plus élevé d'infections urinaires²¹.

Tel qu'attendu par le mécanisme d'action indépendant de l'insuline, les iSGLT2 causent rarement des épisodes d'hypoglycémie. Le risque d'hypoglycémie est toutefois augmenté lorsqu'ils sont associés à un sécrétagogue de l'insuline ou à l'insuline.

Les effets liés à l'hypovolémie, tels que l'hypotension, les étourdissements, la déshydratation et la syncope, sont relativement peu fréquents. Certains facteurs augmentent toutefois le risque de ces manifestations : un âge avancé (en particulier les personnes de 75 ans et plus), la présence d'insuffisance rénale modérée (débit de filtration glomérulaire estimé, DFG_e de 30 à 60 mL/min/1,73 m²) et la prise de diurétiques de l'anse. Une augmentation des mictions (pollakiurie, polyurie) est un effet possible. Des données regroupées de 12 essais cliniques contrôlés par placebo ont montré un taux de ces effets de 2,9 %, 3,8 % et 1,7 % chez les patients recevant la dapagliflozine 5 mg, 10 mg ou le placebo respectivement. Des données regroupées de cinq essais cliniques menés avec l'empagliflozine montrent des taux de 3,4 %, 3,2 % et 1 % avec la dose de 10 mg, 25 mg et le placebo. La pollakiurie est rapportée à des taux de 1,4 % à 5,7 % (différence de 0 % à 5,2 % avec le placebo) et de 1,9 % à 7,3 % (différence de 1,3 % à 6,9 % avec le placebo) avec la canagliflozine 100 mg et 300 mg respectivement. Une augmentation du volume urinaire quotidien d'environ 400 mL et moins est observée avec les iSGLT2 et elle s'atténue grandement dans les 12 premières semaines^{3-5,22}.

Mises en garde et contre-indications³⁻⁵

Les contre-indications des inhibiteurs du SGLT2 sont l'hypersensibilité au produit ou à l'un des excipients et une insuffisance rénale où le DFG_e est inférieur à 60 mL/min/1,73 m² pour la dapagliflozine et inférieur à 45 mL/min/1,73 m² pour la canagliflozine et l'empagliflozine.

Tel que mentionné, les infections mycotiques génitales sont plus fréquentes chez les femmes, les personnes ayant des antécédents de telles infections, mais aussi chez les hommes non circoncis.

L'hypoglycémie est à surveiller lors de l'association d'un iSGLT2 avec un sécrétagogue de l'insuline ou avec l'insuline. Une diminution de la dose de sécrétagogue ou d'insuline peut être envisagée.

La diurèse osmotique induite par les iSGLT2 peut entraîner une diminution du volume intravasculaire. La vigilance est de mise en présence de facteurs prédisposants : âge avancé, insuffisance rénale modérée, prise d'un diurétique de l'anse ou d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA), pression artérielle systolique basse. L'état volumique doit être évalué avant d'instaurer le traitement. Aussi, les iSGLT2 devraient être cessés au moins temporairement en cas de maladie aiguë, telle qu'une gastroentérite qui peut entraîner une déshydratation.

Une augmentation de la créatinine sérique et une diminution du DFG_e sont rapportées principalement dans les premières semaines de traitement. Cette altération de la fonction rénale par les iSGLT2 est transitoire. Les valeurs de DFG_e tendent à revenir aux valeurs initiales après 24 à 26 semaines¹⁰. Un suivi de la fonction rénale est recommandé avant l'instauration du traitement, puis de façon régulière. L'efficacité des iSGLT2 dépend de la fonction rénale puisque l'excrétion urinaire du glucose dépend de la glycémie et du DFG_e⁸. Ainsi, on recommande de ne pas entreprendre un traitement avec un iSGLT2 si le DFG_e est inférieur à 60 mL/min/1,73 m². Dans le cas de la canagliflozine, la dose de 100 mg est recommandée si le DFG_e diminue à 45 à 59 mL/min/1,73 m². Seule la dose de 25 mg d'empagliflozine a été étudiée en insuffisance rénale modérée (45-59 mL/min/1,73 m²), bien que la dose initiale recommandée soit de 10 mg. Un DFG_e inférieur à 45 mL/min/m² nécessite l'arrêt de la canagliflozine et de l'empagliflozine. La dapagliflozine, quant à elle, sera cessée si le DFG est inférieur à 60 mL/min/1,73 m².

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en présence d'insuffisance hépatique légère à modérée, mais les iSGLT2 ne sont pas recommandés en insuffisance hépatique grave, faute de données.

Tous les agents de cette classe sont associés à une légère augmentation (de l'ordre de 3,5 % à 8 % par rapport au placebo) du LDL-cholestérol de façon proportionnelle à la dose. Le suivi du LDL-cholestérol est conseillé. Une légère hausse du HDL-cholestérol est aussi rapportée. Par ailleurs, une hausse de l'hématocrite et du taux d'hémoglobine constatée avec ces agents exige la prudence en présence de taux de base élevés.

Une hyperkaliémie peut survenir avec la canagliflozine, principalement en présence d'insuffisance rénale modérée (DFG_e ≥ 45 mL/min et < 60 mL/min) et avec

des agents tels que les diurétiques épargneurs de potassium, les IECA et les ARA. Une analyse de quatre essais cliniques regroupant les patients en deux groupes selon leur fonction rénale a montré que le taux d'hyperkaliémie ($K > 5,4$ mmol/L et augmentation > 15 % par rapport à la valeur initiale) avec la dose de 100 mg, de 300 mg, et avec le placebo était de 4,5 %, 6,8 % et 4,7 % respectivement dans le groupe avec $DFGe \geq 60$ mL/min/ $1,73$ m² et de 5,2 %, 9,1 % et 5,5 % dans le groupe avec $DFGe \geq 45$ mL/min et < 60 mL/min²³. La dose de 300 mg semble être celle qui est impliquée.

La dapagliflozine ne devrait pas être utilisée en présence de cancer actif de la vessie et la prudence est de mise lorsqu'il y a un antécédent de ce type de cancer. Un taux plus élevé (0,17 % vs 0,03 %) de cancer de la vessie a été rapporté dans un ensemble d'études sans toutefois qu'un lien causal ne soit établi.

Un avis de l'agence américaine FDA datant de septembre 2015 signale une association entre la canagliflozine et une augmentation du risque de fractures, ainsi qu'une baisse de la densité minérale osseuse, surtout au niveau de la hanche et de la colonne lombaire²⁴. Les données actuelles ne montrent pas d'association de ce type pour la dapagliflozine (sauf en insuffisance rénale modérée, où elle est par ailleurs contre-indiquée⁴) ou pour l'empagliflozine. Un suivi continu sera effectué par la FDA pour évaluer les risques de fractures avec les agents de cette nouvelle classe.

Les inhibiteurs du SGLT2 ne doivent pas être utilisés chez les enfants puisqu'ils n'ont pas été évalués chez les moins de 18 ans. Ils ne doivent pas être administrés pendant la grossesse ou l'allaitement faute de données chez l'humain. Des études animales montrent un effet nuisible sur le développement du rein. Les personnes âgées (≥ 65 ans) sont plus sujettes aux effets de déplétion volumique. L'efficacité pourrait être réduite principalement en lien avec une fonction rénale diminuée. La monographie de l'empagliflozine mentionne que cet agent n'est pas recommandé chez les personnes de 85 ans et plus faute de données.

L'acidocétose, potentiellement liée aux iSGLT2, a fait l'objet d'un avis de la FDA en mai 2015 à la suite de l'information selon laquelle 20 cas ayant tous nécessité une hospitalisation avaient été répertoriés de mars 2013 à juin 2014²⁵. L'Agence européenne des médicaments (EMA) a annoncé en juin 2015 une revue des trois iSGLT2 commercialisés pour évaluer le risque d'acidocétose dans le diabète de type 2²⁶. Au total, 101 cas avaient été recensés en mai 2015. Finalement, Santé Canada a émis un avis d'examen de l'innocuité des iSGLT2 et du risque d'acidocétose²⁷. Le taux d'acidocétose dans les programmes de développement clinique des iSGLT2 est de moins de 0,1 %¹⁴. Une particularité à souligner est la glycémie relativement peu élevée dans de nombreux cas, contrairement à l'acidocétose diabétique où la glycémie est

II Posologie et coût du traitement

	Canagliflozine (Invokana ^{MD})	Dapagliflozine (Forxiga ^{MD})	Empagliflozine (Jardiance ^{MD})
Dose usuelle	100 à 300 mg une fois par jour	5 à 10 mg une fois par jour	10 à 25 mg une fois par jour
DFGe < 60	Ne pas instaurer le traitement		
DFGe 45-59	100 mg par jour	N/A	10 à 25 mg par jour
DFGe < 45	Cesser	N/A	Cesser
Coût par comprimé*	2,62 \$	2,45 \$	2,62 \$

DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé en mL/min/1,73 m². * Coût au pharmacien (février 2016). Note : dapagliflozine aussi disponible en association avec metformine (XigDuo^{MD} à 5 mg/850 mg et 5 mg/1000 mg) à administrer 2 fois par jour.

supérieure à 14 mmol/L, et souvent très élevée^{14,28}. Le caractère euglycémique peut entraîner un délai dans le diagnostic de cette acidocétose. Les facteurs précipitants identifiés sont une diminution des apports caloriques et liquidiens, une maladie aiguë, une diminution des doses d'insuline et la consommation d'alcool^{14,28}. Les personnes diabétiques de type 2 de longue date et celles souffrant de diabète auto-immun latent sont probablement plus à risque, de même que les personnes diabétiques de type 1 pour qui les iSGLT2 ne sont pas officiellement indiqués¹⁴. Ces patients en particulier doivent être renseignés sur les signes et symptômes d'acidocétose, sur les facteurs précipitants, et être avisés qu'il leur faut mesurer les cétones dans l'urine ou le sang en présence de ces symptômes, même si la glycémie n'est pas élevée. Par ailleurs, la gestion des journées de maladie est un sujet à aborder avec les personnes diabétiques sous traitement pharmacologique. Une mesure plus fréquente des glycémies, un autoajustement des doses d'insuline si le patient est apte à le faire, un arrêt temporaire de certains médicaments, dont l'iSGLT2, dans le cas d'une incapacité à s'hydrater adéquatement lors d'une maladie aiguë⁶ sont des recommandations pertinentes. Les conseils doivent être adaptés à chaque patient et, évidemment, on recommande de consulter son médecin au besoin. L'utilisation des iSGLT2 chez les patients hospitalisés n'a pas été étudiée spécifiquement et la prudence est de mise dans ce contexte compte tenu des multiples situations cliniques où leur utilisation n'est pas souhaitable, telles que l'hypovolémie et l'insuffisance rénale aiguë.

III Conseils aux patients

Thème	Sujets à aborder
Indication et mécanisme	Antidiabétique qui augmente l'élimination du sucre dans les urines
Moment de prise et oubli	Prise une fois par jour environ au même moment chaque jour avec ou sans aliments (cana de préférence avant premier repas). Si oubli : prendre la dose si la prochaine est prévue dans moins de 12 heures. Sinon, omettre la dose.
Effets attendus	Diminution des glycémies et de l'HbA1c, perte de poids, baisse de la pression artérielle
Effets indésirables	Infections fongiques génitales (surtout) et urinaires : importance d'une hygiène irréprochable, revue des signes et des symptômes, et conseils sur le traitement. Hypoglycémies : si le patient prend un sécrétagogue ou de l'insuline. Révision de la prévention et du traitement de l'hypoglycémie Augmentation des mictions possible dans les premières semaines principalement Hypotension, étourdissements : importance de bien s'hydrater Acidocétose : signes et symptômes (p. ex., nausées, vomissements, douleurs abdominales, respiration difficile, perte d'appétit, grande soif, confusion) Conseils adaptés (voir texte).
Gestion des journées de maladie	Révision des consignes telles que mesurer la glycémie plus fréquemment, consulter si incapacité de manger et, surtout, bien s'hydrater, si la glycémie est trop élevée ou trop basse et s'il y a des symptômes d'acidocétose. Ajustement de la médication par le patient ou le professionnel de la santé selon les cas.

IV Suivi et surveillance de la thérapie

Maîtrise glycémique : glycémies et HbA1c	Ajustement de la dose de sécrétagogue ou de l'insuline si hypoglycémie
Fonction rénale : créatinine, DFGe	Évaluation initiale puis périodique. Réévaluation de la dose ou arrêt selon les recommandations
Pression artérielle	Suivi et ajustement de la médication antihypertensive au besoin
Électrolytes, hémocrite	Utile pour évaluer l'état volémique Suivi du potassium sérique avec canagliflozine si insuffisance rénale et facteurs prédisposants à l'hyperkaliémie
LDL-cholestérol	Suivi. La plupart des personnes diabétiques sont déjà sous traitement hypolipémiant
Infections génitales fongiques et urinaires	Suivi auprès des patients et conseils pour la prévention et le traitement

Opinion d'un expert

En raison de l'obésité et de la sédentarité, le diabète se répand comme une traînée de poudre dans le monde entier.

Même si le diabète est d'abord connu comme un problème de glycémie, la maladie entraîne très souvent des complications cardiovasculaires. Ainsi, le traitement idéal devrait normaliser efficacement la glycémie sans causer l'hypoglycémie, favoriser la perte de poids et diminuer le risque cardiovasculaire. Premiers représentants de la classe des inhibiteurs du SGLT-2, la canagliflozine, la dapagliflozine et l'empagliflozine s'approchent plus que jamais de cet idéal.

L'arrivée de ces nouveaux antihyperglycémiantes a provoqué un changement de pratique dont témoigne la publication successive, en 2015 et en 2016, de deux mises à jour intérimaires des lignes directrices de pratique clinique de 2013 émises par l'Association canadienne du diabète, dont la mise à jour n'était pas attendue avant 2018.

Bernard Deshaies, B. Pharm., LL.B.

Interactions médicamenteuses³⁻⁵

Le risque d'interactions potentielles avec d'autres médicaments paraît faible selon les données actuelles. Mentionnons une augmentation possible de la concentration sérique de digoxine avec la canagliflozine. Aussi, les inducteurs des enzymes UGT (uridine-diphosphate-glucuronyl transférase) et des transporteurs de médicaments, tels que la rifampicine, la phénytoïne, le phénobarbital, les barbituriques, la carbamazépine, le ritonavir, l'éfavirenz et le millepertuis, peuvent diminuer la concentration de la canagliflozine et une augmentation de la dose à 300 mg par jour doit être envisagée si la dose de 100 mg est tolérée et que la fonction rénale le permet ($\text{DFGe} > 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$).

Par ailleurs, l'association d'un iSGLT2 avec un sécrétagogue de l'insuline ou avec l'insuline augmente le risque d'hypoglycémie et un ajustement de ces agents peut être requis. L'administration avec un diurétique de l'anse n'est pas recommandée pour la canagliflozine et doit faire l'objet de précautions pour les deux autres iSGLT2 à cause du risque d'hypovolémie et d'hypotension. La prise d'un iSGLT2 avec d'autres agents hypotenseurs demande un suivi et peut nécessiter une modification du traitement antihypertenseur.

Posologie et coût (tableau 2)

Les iSGLT2 s'administrent par voie orale une fois par jour avec ou sans nourriture (de préférence avant le premier repas de la journée pour la canagliflozine)³⁻⁵. On

recommande de débiter à la plus faible dose et d'augmenter la dose si le médicament est bien toléré et que la maîtrise glycémique n'est pas optimale³⁻⁵. En pratique, l'instauration du traitement avec la dose supérieure peut être justifiée dans certaines situations. Mentionnons que la dose recommandée de dapagliflozine est de 10 mg en Europe. Le coût des iSGLT2 est similaire à celui des inhibiteurs de la DPP-4. La canagliflozine et la dapagliflozine font partie des médicaments d'exception de la liste de la RAMQ (mai 2016)²⁹. Les critères de remboursement sont la monothérapie pour la canagliflozine, si la metformine et une sulfonilurée sont contre-indiquées ou non tolérées, et l'association avec la metformine pour la canagliflozine et la dapagliflozine, si une sulfonilurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace. Une ordonnance d'iSGLT2 requiert un bon nombre de conseils au patient de la part du pharmacien et un résumé des sujets à aborder est présenté au **tableau III**. Un résumé des principaux éléments du suivi de la thérapie apparaît au **tableau IV**.

Discussion

Les inhibiteurs du SGLT2 constituent une nouvelle option intéressante dans le traitement du diabète de type 2. Ils diminuent la glycémie à jeun et postprandiale, et leur efficacité à baisser l'HbA1c est assez comparable à celle des autres agents antidiabétiques oraux^{10,15,16}. Leur mécanisme d'action indépendant de l'insuline fait que ces médicaments peuvent être utiles à tous les stades du diabète. Une prise orale unique quotidienne et un faible risque d'interactions médicamenteuses s'ajoutent aux éléments favorables. Les infections fongiques génitales constituent l'effet indésirable le plus fréquent qui, sans être grave en général, peut être désagréable et incommodant.

La perte de poids associée à ces agents est un avantage certain, car l'obésité touche bon nombre de personnes diabétiques. La perte pondérale, que l'on constate rapidement après le début du traitement, est liée à la légère diurèse osmotique. Elle atteint son nadir après six mois environ²¹. À plus long terme, la perte de poids est attribuée à une diminution de la masse adipeuse secondaire à la perte calorique associée à la glycosurie³⁰. Une observation à noter est que la perte de poids obtenue est inférieure à celle attendue en fonction de la quantité de calories perdues. Il a été suggéré que ce type de traitement entraînerait une augmentation de l'apport alimentaire compensatoire³¹. Une augmentation du glucagon et de la production endogène de glucose a été associée aux iSGLT2, bien qu'ils diminuent la glycémie à jeun³¹. Il y aurait même des cotransporteurs SGLT2 (et SGLT1) au niveau des cellules alpha du pancréas dont l'inhibition augmenterait le glucagon³². Ces observations ont provoqué l'intérêt d'étudier l'association des iSGLT2 avec des inhibiteurs de la sécrétion du glucagon, tels que les agents de la voie des incrétines. Les effets

métaboliques des iSGLT2 ne sont pas encore bien connus et la recherche se poursuit dans ce domaine.

Les agonistes du GLP-1 (p. ex., liraglutide, exénatide, dulaglutide) entraînent aussi une perte de poids appréciable et le choix entre les deux classes dépendra de facteurs tels que l'HbA1c, les effets indésirables spécifiques, la réceptivité du patient à s'injecter l'aGLP-1 (ce dernier s'administre en sous-cutané), les contre-indications et le coût, plus élevé pour l'aGLP-1. Le choix entre un iSGLT2 et un iDPP-4 reposera sur de nombreux éléments tels que le poids (l'iDPP-4 a un effet neutre sur le poids), la fonction rénale (l'iDPP-4 peut être administré à des niveaux inférieurs de DFG_e), les contre-indications, le profil d'effets indésirables des agents et les précautions (qui peuvent nécessiter plus d'explications au patient avec un iSGLT2). Certains éléments plus subjectifs, tels que l'expérience relativement plus longue avec les iDPP4, peut être rassurante pour certains. Les résultats des essais cliniques de sécurité cardiovasculaire peuvent aussi influencer sur le choix de l'agent, et la mise à jour intérimaire 2016 des lignes directrices canadiennes du diabète en souligne toute l'importance⁷.

La faible tendance intrinsèque des iSGLT2 à causer des hypoglycémies représente un avantage indéniable par rapport aux sécrétagogues de l'insuline. L'ajout à un sécrétagogue ou à l'insuline exige de la vigilance et la diminution de la dose de ces agents est à envisager (d'emblée si l'HbA1c est relativement peu élevé).

Une baisse de la pression artérielle liée à la dose constitue un autre effet appréciable de cette classe d'antidiabétiques. Ainsi, l'ajustement de la médication antihypertensive peut être nécessaire. La diminution est plus importante en présence d'une valeur initiale élevée (≥ 140 mmHg)³³. On rapporte que la pression artérielle nocturne est peu affectée par les iSGLT2³³. Par ailleurs, on observe que la diminution de la pression artérielle est similaire en présence d'une insuffisance rénale modérée (DFG_e 30-60 mL/min/1,73 m²) ou d'une fonction rénale normale³³. Une fonction rénale adéquate est toutefois essentielle à l'efficacité hypoglycémiante des iSGLT2 et la recommandation de ne pas instaurer ces agents en présence d'un DFG_e inférieur à 60 mL/min/1,73 m² exclut de nombreuses personnes diabétiques, particulièrement les personnes plus âgées. Il y a déjà eu des inquiétudes sur l'innocuité rénale des iSGLT2, mais les données actuelles montrent que la baisse initiale de DFG_e constatée avec les iSGLT2 se stabilise dans le temps, et une diminution de l'albuminurie a été rapportée dans certaines études³³. Une diminution de l'hyperfiltration au niveau rénal a été constatée dans un essai avec l'empagliflozine chez des personnes diabétiques de type 1, ce qui laisse entrevoir un effet néphroprotecteur potentiel³⁴. Des études prospectives à long terme portant sur les effets des iSGLT2 sur la fonction

rénale et l'albuminurie dans le diabète de type 2 sont en cours (p. ex., CANVAS-R et CREDENCE).

Les résultats impressionnants de l'étude EMPA-REG OUTCOME suscitent beaucoup d'enthousiasme et de discussions. Des hypothèses diverses sont avancées pour tenter d'expliquer cette diminution précoce de la mortalité, et on croit que plusieurs mécanismes sont impliqués (p. ex., effets cardiorénaux, baisse de l'acide urique, diminution de l'albuminurie, effets sur la glycémie, le poids, la pression artérielle, etc.)²⁰. Il faut rappeler que la population dans cette étude est constituée de personnes diabétiques avec maladie cardiovasculaire établie et que les résultats ne s'appliquent pas nécessairement à la population diabétique en général. L'Association canadienne du diabète a intégré ces données dans ses recommandations 2016 et l'empagliflozine devrait donc être ajoutée au traitement antidiabétique si la maîtrise glycémique n'est pas optimale chez un patient avec maladie de type CV clinique⁷. Plusieurs études d'innocuité CV seront publiées prochainement (p. ex., LEADER avec liraglutide, un aGLP-1, dont les résultats semblent favorables), et les résultats viendront guider les cliniciens dans l'approche du traitement du diabète.

Des résultats d'études avec les iSGLT2 après quatre ans et une utilisation clinique de quelques années mettent par ailleurs en évidence la jeunesse de cette classe d'antidiabétiques.

Conclusion

Les iSGLT2 constituent donc une nouvelle option de traitement du diabète de type 2 à envisager en ajout à la metformine, ou en monothérapie si la metformine ne convient pas. Ils représentent aussi une option à envisager en triple thérapie et avec l'insuline, selon les différentes indications approuvées. Un surplus de poids et une fonction rénale adéquate sont les caractéristiques du patient à qui cette classe peut particulièrement convenir. Les bénéfices cardiovasculaires démontrés avec l'empagliflozine permettent d'envisager son utilisation en ajout au traitement antidiabétique chez le patient avec maladie cardiovasculaire établie. Les études en cours diront si ces bénéfices constituent un effet de classe. L'évaluation des effets à plus long terme aidera aussi à établir plus précisément leur place dans l'arsenal thérapeutique du diabète de type 2. ■

Références

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

1. Leiter LA, Berard L, Bowering K, et coll. Type 2 Diabetes Mellitus management in Canada : Is it improving? *Can J Diabetes* 2013; 37:82-9
2. **Harper W, Clement M, Goldenberg R, et coll. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: Pharmacologic management of type 2 diabetes. *Can J Diabetes* 2013; 37(Suppl 1): S61-8.**
3. Janssen Inc. Monographie de la canagliflozine (InvokanaMD). Toronto, Ontario; 25 janvier 2016.
4. AstraZeneca canada Inc. Monographie de la dapagliflozine (ForxigaMD). Mississauga, Ontario; 10 février 2016.
5. Boehringer Ingelheim Canada Ltée. Monographie de l'empagliflozine (JardianceMD); 26 novembre 2015.
6. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. 2015 Interim Statement. *Can J Diabetes* 2015; 39:250-2.
7. **Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète. Traitement pharmacologique du diabète de type 2 : mise à jour intérimaire 2016. http://guidelines.diabetes.ca/cdacpg_resources/Ch13_Traitement-pharmacologique-du-diabete-de-type-2-2016.pdf. Consulté le 30 mars 2016.**
8. **DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab.* 2012; 14: 5–14.**
9. Washburn WN, Poucher SM. Differentiating sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in development for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Investig Drugs* 2013; 22(4): 463-86.
10. **Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type diabetes. *Drug Des Devel Ther.* 2014; 8: 1335-80.**
11. Polidori D, Sha S, Mudallar S, et coll. Canagliflozin lowers postprandial glucose and insulin by delaying intestinal glucose absorption in addition to increasing urinary glucose excretion. *Diabetes Care* 2013; 36:2154-61.
12. Perkins BA, Cherney DZ, Partridge H, et coll. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and glycemic control in type 1 diabetes: Results of an 8-week open-label, proof-of-concept trial. *Diabetes care* 2014; 37: 1480-3.
13. Henry RR, Rosenstock J, Edelman S, et coll. Exploring the potential of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in type 1 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Diabetes Care* 2015; 38: 412-19.
14. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Care* 2015; 38: 1638-42.
15. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et coll. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for Type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013; 159: 262-74.
16. Mearns ES, Sobieraj DM, White M, et coll. Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to metformin monotherapy in patients with Type 2 diabetes: A network meta-analysis. *PLoS ONE* 2015;10(4):e0125879.doi:10.1371/journal.pone.0125879.
17. Schernthaner G, Gross JL, Rosenstock J, et coll. Canagliflozin compared With sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea. *Diabetes Care* 2013; 36 (9): 2508-15.

18. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, et coll. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with Type 2 Diabetes who have inadequate glycemic control with metformin. *Diabetes Care* 2011; 34: 2015-22.
19. Del Prato S, Nauck M, Duran-Garcia S, et coll. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes Obes Metab.* 2015; 17: 581-90.
20. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et coll. **Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes.** *N Engl J Med* 2016; 374(11): 1094. Doi: 10.1056/NEJMc1600827
21. Monami M, Nardini C, Mannuci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2014; 16: 457-66.
22. Sha S, Polidori D, Heise T, et coll. Effect of the sodium glucose co-transporter 2 inhibitor canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2014; 16 (11): 1087-95.
23. Weir MR, Kline I, Xie, et coll. Effect of canagliflozin on serum electrolytes in patients with type 2 diabetes in relation to estimated glomerular filtration rate (eGFR). *Curr Med Res Opin.* 2014; 30:1759-68.
24. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA revises label of diabetes drug canagliflozin (Invokana, Invokamet) to include updates on bone fracture risk and new information on decreased bone mineral density. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm461449.htm>. Page consultée le 11 septembre 2015.
25. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood. 15 mai 2015. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm446845.htm>. Page consultée le 19 mai 2015.
26. Santé Canada. Forxiga et Invokana : Santé Canada commence l'examen de l'innocuité de médicaments antidiabétiques appelés inhibiteurs du SGLT2 et du risque d'acidocétose. 22 juin 2015. <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2015/53892a-fra.php>. Page consultée le 22 juin 2015.
27. European Medicines Agency. Review of diabetes medicines called SGLT2 inhibitors started: Risk of diabetic ketoacidosis to be examined. 12 juin 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/SGLT2_inhibitors__20/Procedure_started/WC500187926.pdf. Page consultée le 22 juin 2015.
28. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, et coll. Euglycemic diabetic ketoacidosis: A potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care* 2015; 38:1687-93.
29. Régie de l'assurance maladie du Québec <http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/medicaments/liste-medicaments62.pdf>. Consulté le 03 avril 2016.
30. Bolinder J, Ljunggren O, Kullberg J et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 1020-31.
31. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, et coll. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest.* 2013; 124(2): 499-508.
32. Hattersley A, Thorens B. Type 2 Diabetes, SGLT2 inhibitors and glucose secretion. *N Engl J Med.* 2015; 373(10): 974-6.
33. Lovshin JA, Gilbert RE. Are SGLT2 inhibitors reasonable antihypertensive drugs and renoprotective? *Curr Hypertens Rep* 2015; 17(6): 551. doi: 10.1007/s11906-015-0551-3.
34. Cherney DZI, Perkins BA, Soleymanlou N, et coll. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2014; 129: 587-97.

9. Lequel des énoncés suivants est vrai ?

- A. Les inhibiteurs du SGLT2 possèdent un mécanisme d'action qui dépend de l'insuline.
- B. L'inhibition du SGLT1 causée par les inhibiteurs du SGLT2 provoque de fortes diarrhées.
- C. L'efficacité des inhibiteurs du SGLT2 à baisser l'HbA1c diminue avec une diminution de la fonction rénale.
- D. L'efficacité à baisser l'HbA1c chez les personnes diabétiques de type 2 est supérieure avec les inhibiteurs du SGLT2, comparativement à l'ensemble des agents antidiabétiques.
- E. Les lignes directrices du traitement du diabète au Canada recommandent les inhibiteurs du SGLT2 en première intention.

10. Lequel des énoncés suivants est vrai ?

- A. La perte pondérale constatée avec les inhibiteurs du SGLT2 est due entièrement à la diurèse osmotique.
- B. La diminution de la pression artérielle associée aux inhibiteurs du SGLT2 devient nulle en insuffisance rénale modérée.
- C. Les inhibiteurs du SGLT2 sont contre-indiqués chez une personne traitée par un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine.
- D. Les inhibiteurs du SGLT2 ne sont pas approuvés dans le traitement du diabète de type 1.
- E. L'acidocétose, très rarement associée aux inhibiteurs du SGLT2, est un problème bénin puisque la glycémie est souvent relativement peu élevée.

11. Lequel des énoncés suivants est faux ?

- A. Les infections fongiques génitales constituent l'effet indésirable le plus fréquent des inhibiteurs du SGLT2.
- B. Les inhibiteurs du SGLT2 diminuent le risque d'hypoglycémie lorsqu'on les associe à un sécrétagogue de l'insuline ou à de l'insuline.
- C. Une étude de sécurité cardiovasculaire a montré que l'empagliflozine a diminué la mortalité cardiovasculaire chez des personnes diabétiques de type 2 avec maladie cardiovasculaire établie.
- D. Il est recommandé de ne pas instaurer un traitement par un inhibiteur du SGLT2 en présence d'un DFG $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$.
- E. Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale et l'état volumique du patient avant d'entreprendre un traitement par un inhibiteur du SGLT2.



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.,
DESS en pharmacie communautaire

Julie Martineau, B. Pharm.,
DESS en pharmacie communautaire

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.

PUBLICITÉ

DIRECTEURS DE COMPTES

MONTRÉAL

Sylvie-Anne Breton, 514 843-2953

Pauline Shanks, 514 843-2558

Nancy Dumont, 514 843-2132

TORONTO

Pam Chodda Young, 416 764-1433

Norman Cook, 416 764-3845

Scott Tweed, 1 800 668-8151

GESTIONNAIRE, PRODUCTION

Alex Gratton, 514 843-2533

COORDONNATRICE DE LA PRODUCTION

Maria Tomasino, 514 843-2147

LES ÉDITIONS ROGERS MEDIA

Steve Maich, premier vice-président

Sean McCluskey, directeur principal des opérations

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

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

Chris Johnston, directrice, planification
des affaires

Christopher Loudon, directeur de la création,
contenu personnalisé

Janet Smith, éditrice exécutive, Groupe Santé

Rick Campbell, directeur des rédactions,
Groupe Santé

ABONNEMENT OU CHANGEMENT D'ADRESSE

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

Pour nous joindre :
quebecpharmacie@halldata.com

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

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

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





Québec Pharmacie

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

N'hésitez pas à exprimer votre opinion !

Caroline.Baril@rci.rogers.com

