



QP

Québec
Pharmacie

La référence en formation continue

octobre 2016 | vol. 63 | n° 6

Mise à jour pour traiter le trouble dépressif caractérisé



Infection urinaire et Loi 41 :
applications pratiques

L'ulipristal dans la contraception
orale d'urgence

Nouveautés pour traiter
l'insuffisance cardiaque

Acidocétose diabétique
à la dapagliflozine



4 UFC DE L'OPQ

eCortex.ca

Éditorial

La zone grise
et le jugement
professionnel

À vos soins

Traitement de
l'infection urinaire
dans le cadre
de la Loi 41

À votre service sans ordonnance

Quelle est la place
de l'ulipristal (Ella^{MD})
dans la contraception
orale d'urgence

Les pages bleues

Mise à jour sur la
pharmacothérapie
du trouble dépressif
caractérisé



Avez-vous entendu parler de...

Le sacubitril/valsartan
(Entresto^{MD})

REPORTAGE
JOURNÉES **QP**
26 septembre 2016

Pharmacovigilance

Acidocétose
diabétique à la
dapagliflozine

QUESTIONS DE
FC 
répondez sur
eCortex 

 **SERVICE CONSEIL**

**CONSEILS SUR LE SOULAGEMENT
DES DOULEURS ARTICULAIRES**





La zone grise et le jugement professionnel

*« Heureux est l'homme
qui possède la rectitude
du jugement. »*

Sénèque, *La vie heureuse*.

Lors de notre journée QP du 26 septembre dernier, j'écoutais attentivement la présentation du pharmacien Christophe Augé sur le traitement de l'infection urinaire dans le cadre de la Loi 41. La présentation traitait, en partie, de l'infection urinaire chez la femme ménopausée, une zone grise maintes fois discutée entre pharmaciens. Vous trouverez d'ailleurs un article résumant l'essentiel de son discours dans la chronique « À vos soins » du présent numéro.

Je sentais l'auditoire très attentif, très fébrile, parfois même agité face aux propos du conférencier. Il était question de l'inconfort d'être dans une zone grise : lorsque la législation ou les lignes directrices ne sont pas claires; les données probantes sont manquantes ou incomplètes. « Ce n'est pas écrit dans les notes », disent les étudiants. Lors de ces situations où la direction à adopter est floue, tous les professionnels doivent combler les nids de poule qu'ils trouvent parfois sur leur chemin en utilisant leur jugement professionnel. C'est l'essence même du travail d'un professionnel.

Le jugement professionnel du pharmacien est l'évaluation d'une situation qui fait appel au discernement, basé sur des connaissances pharmacothérapeutiques, mais aussi des lois, des règlements, de la morale et de l'éthique. Le pharmacien développe les pour et les contre afin de bien étoffer son raisonnement en s'appuyant sur son expérience clinique. Son opinion, c'est la « solution retenue » en termes de soins pharmaceutiques; un souvenir plus ou moins lointain, pour plusieurs d'entre nous, de nos années sur les bancs des universités ou de la formation continue que nous avons suivie. Comment développe-t-on ce jugement ? Par nos connaissances académiques, par l'expérience, mais aussi par nos erreurs. Pour plusieurs d'entre nous, erreur rime souvent avec terreur. S'assurer de l'usage approprié des médicaments, en prévenant entre autres les erreurs médicamenteuses, fait partie de notre ADN de pharmaciens.

Que la possibilité qu'une erreur ou, pire encore, qu'une faute émane de l'une de nos interventions en effraie plus d'un. C'est un frein à l'avancement de la pratique.

La confiance en soi, en ses connaissances et en sa capacité à oser est une qualité que l'on recherche dorénavant chez les pharmaciens. Ceci est un changement à notre façon d'être. Je suis confiante que la relève nous aidera à progresser dans ce sens. Avec les nouvelles activités de la Loi 41, nous avons de plus en plus l'occasion de faire appel à ces qualités. « Tremblez, mais OSEZ », dit la docteure en psychologie Susan Jeffers.

Durant la présentation, la remarque d'un pharmacien dans l'auditoire m'a particulièrement frappée. Il racontait qu'un médecin lui avait téléphoné pour lui indiquer qu'il n'aurait pas dû prescrire un traitement antibiotique pour sa patiente, puisque son infection urinaire était considérée comme compliquée. Je suppose que le pharmacien a fait son travail de façon consciencieuse, qu'il a noté les informations récoltées durant l'entrevue ainsi que ses interventions et, finalement, qu'il a fait un choix judicieux pour le bien-être de la patiente. Que le médecin considère qu'il s'agit d'une transgression à un règlement de la Loi 41, c'est son opinion ! Je sentais néanmoins un malaise dans la salle face à la situation qui était décrite. C'est tout à fait compréhensible.

Cela fait partie de notre culture en santé que le pharmacien suggère des options thérapeutiques au médecin. Cela fait des années que l'on exerce notre jugement au moyen des opinions pharmaceutiques, des notes au dossier, des appels téléphoniques. Le médecin accepte ou rejette notre recommandation. La responsabilité, même si elle demeure partagée, revient alors et avant tout au médecin, qui endosse ou non notre proposition. Mais les temps changent et notre rôle dans le système de santé est en plein bouleversement. Nous n'en sommes pas à notre premier changement dans le monde de la pharmacie... et ce ne sera certainement pas le dernier.

En terminant, je voudrais souligner le travail exceptionnel de Jean-François Guévin, qui a quitté le poste de rédacteur en chef de *Québec Pharmacie* le mois dernier. C'est avec un immense bonheur que j'ai eu à travailler avec lui. Son implication au cours des 16 dernières années a permis à la publication d'avancer sur une route qui était tout sauf reposante. Je lui souhaite donc le meilleur pour l'avenir.

Je prends le relais au poste de rédacteur en chef de QP avec humilité. Avec la passion que je nourris pour la pharmacie et l'équipe qui m'entoure, je m'efforcerai de poursuivre l'avancement de la revue. ■

Texte rédigé par **Christophe Augé**, pharmacien, M. Sc. Ph.D., Pharmacie Fournier et Gosselin, Sherbrooke. Chargé de cours (LADMER et Infectiologie) au Programme QeP, Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal.

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

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

Texte original soumis le 17 août 2016.

Texte final remis le 13 septembre 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.**

Traitement de l'infection urinaire dans le cadre de la loi 41

Discussion

En juin 2015, après plusieurs années de travail collaboratif entre l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ) et le Collège des médecins du Québec (CMQ), et à la suite d'une entente entre l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires (AQPP) et le ministre de la Santé et des Services sociaux, la loi 41 a été mise en place. Elle permet aux pharmaciens de poser de nouveaux actes, notamment de prescrire un médicament pour une condition mineure lorsque le diagnostic et le traitement sont connus. Afin de faciliter la mise en place de la loi 41, l'Association des bannières et chaînes de pharmacie du Québec (ABCPQ) a mis à la disposition des pharmaciens des algorithmes d'aide à la



Objectifs d'apprentissage

1. Prodiquer des soins pharmaceutiques en cas d'infection urinaire chez la femme.
2. Distinguer la partie réglementaire de celle qui renvoie au jugement professionnel.
3. Détecter les cas nécessitant une consultation auprès d'un médecin ou d'une infirmière praticienne spécialisée (IPS).



Présentation du cas clinique

Mme P, 58 ans, se présente à la pharmacie pour une consultation avec un pharmacien. Elle dit présenter depuis 24 heures une urgence mictionnelle, une pollakiurie et une légère hématurie. Elle n'a pas de fièvre et ne déclare aucun autre symptôme. Elle a déjà eu ces symptômes plusieurs fois par le passé. Vous constatez que la dernière ordonnance de sulfaméthoxazole/triméthoprim 800/160 mg BID pour sept jours, signée par une infirmière praticienne spécialisée (IPS), date d'il y a sept mois. Il y a deux autres ordonnances plus anciennes (18 mois et 30 mois) pour de la ciprofloxacine 500 mg BID pour sept jours rédigées par son ancien médecin (maintenant retraité). Au dossier, vous constatez que Mme P ne prend que du Synthroid 75 µg en dose stable depuis quatre ans. Mme P n'a plus de médecin de famille. Vous hésitez à utiliser la loi 41...

S La patiente se plaint d'urgences mictionnelles, de pollakiurie et d'une légère hématurie, présentes depuis 24 heures. Les signes et les symptômes sont identiques à ceux du dernier épisode de cystite diagnostiqué par l'IPS. Aucun signe ou symptôme systémique. Sexuellement active, même partenaire depuis 40 ans. Aucun symptôme d'atrophie vaginale ni d'incontinence urinaire.

O Femme de 58 ans, ménopausée. Température : 36,9 °C (prise orale, technique adéquate par la patiente). Dernière Rx: Septra DS 1 co BID x 7 jours il y a sept mois, prescrit par une IPS, seul traitement pour cette condition dans les 12 derniers mois. Traitement régulier de Synthroid 75 µg die, dose stable, TSH = 2 mUI/L (il y a quatre mois au DSQ).

A La patiente présente les mêmes symptômes que lors de l'épisode précédent. Ceux-ci permettent une identification claire de la condition, soit la cystite. Elle ne présente aucun signal d'alarme. Sans médecin de famille, le traitement sera probablement retardé en cas de refus. Bien que l'infection urinaire puisse être considérée comme compliquée du fait que Mme P est ménopausée, comme elle est en bonne santé et que l'épisode précédent date d'il y a sept mois, je ne juge pas que la situation dépasse mes compétences. De plus, elle ne semble pas présenter d'atrophie vaginale et ne rapporte pas d'incontinence urinaire, pour lesquelles un traitement local à base d'œstrogènes serait requis et qui nécessiteraient une consultation médicale. L'ordonnance de Septra DS 1 co BID 7 jours reçue lors de l'épisode précédent était adaptée et a été bien tolérée, aucune raison clinique ne justifie donc sa modification.

P Prescription selon la loi 41 de Septra DS 1 co BID x 7 jours. Informations et justification clinique consignées au dossier. Conseils d'usage fournis et mesures non pharmacologiques (MNP) revues avec la patiente. Il est convenu d'appeler la patiente dans 48 heures et dans 7 jours pour un suivi de l'efficacité, l'innocuité et un renforcement de l'observance au traitement. Formulaire de communication envoyé à l'IPS.

décision afin d'accompagner les pharmaciens dans leurs nouvelles activités¹. Dans ces algorithmes visant la « prescription d'un médicament pour une condition mineure », comme celle qui concerne l'infection urinaire chez la femme, on trouve des critères d'inclusion et d'exclusion indiquant s'il est souhaitable de prescrire ou s'il est préférable de référer le patient pour une consultation par un médecin ou une IPS.

La réglementation

Un point essentiel est de distinguer les obligations réglementaires du jugement professionnel.

- La partie réglementaire comprend² :
- le diagnostic ou l'évaluation initiale : « Infection urinaire chez la femme »;
- le fait que le prescripteur soit un médecin ou une IPS du Québec;
- que le temps écoulé depuis le dernier traitement prescrit soit inférieur à 12 mois et que la patiente a eu moins de trois traitements pour cette condition dans les 12 derniers mois.

Il est également stipulé dans la loi que le pharmacien ne peut prescrire lorsque :

- 1) le patient fait partie d'un sous-groupe de population dont la situation dépasse les compétences du pharmacien ;
- 2) la condition mineure est accompagnée d'un des signaux d'alarme suivants :
 - a) un signe ou un symptôme récurrent ou persistant après le premier médicament prescrit par le pharmacien;
 - b) un signe ou un symptôme suggérant la présence d'une maladie chronique ou systémique non diagnostiquée;
 - c) un signe ou un symptôme laissant croire à un déclin ou à l'altération du fonctionnement d'un organe ou d'un système;
 - d) une réaction inhabituelle au médicament;
- 3) les signes et symptômes ne lui permettent pas d'identifier clairement la condition mineure;

Enfin, la loi précise que le médicament prescrit doit faire partie d'une classe de médicaments d'une puissance égale ou inférieure à celui prescrit par le médecin ou l'IPS.

L'infection est-elle compliquée ?

Si certains points de la loi sont clairement définis (comme la durée de 12 mois), d'autres font appel au jugement professionnel. Ainsi, c'est au pharmacien de déterminer quels sont les sous-groupes de population dont la situation dépasse ses compétences. L'algorithme de l'ABCPQ établit cette limite en utilisant la notion d'infection

urinaire compliquée et non compliquée. Si ce principe est parfaitement adéquat pour orienter le pharmacien, il porte lui aussi à interprétation, notamment concernant la femme ménopausée sans comorbidité.

Il est généralement admis qu'à l'exclusion des infections présentes chez la femme non ménopausée en bonne santé, sans anomalie du tractus urinaire et non enceinte, toutes les infections urinaires sont considérées comme compliquées.³ Pourtant, même si cela est moins bien documenté, la majorité des infections urinaires chez la femme ménopausée seraient aussi « non compliquées »⁴.

On peut noter que l'Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie du Canada⁵ et l'Association des urologues du Canada⁶ ne semblent pas considérer l'infection urinaire chez la femme ménopausée en bonne santé d'emblée comme compliquée.

En revanche, il est démontré que la ménopause, à cause de la carence en œstrogènes au niveau vaginal, modifie la flore normale et est un facteur de risque de récurrence des infections urinaires. Un traitement local d'œstrogènes permet d'ailleurs de réduire l'incidence des infections chez les femmes ménopausées présentant des infections urinaires récurrentes⁷. Les femmes présentant des symptômes d'atrophie vaginale en plus de l'infection urinaire pourraient également bénéficier de ce traitement.

Enfin, il est également à noter que dans son guide d'exercice sur les activités réservées aux pharmaciens, l'OPQ ne présente pas l'infection urinaire chez la femme ménopausée comme une condition mineure⁸.

Devant cette situation, il appartient au pharmacien de décider si la prise en charge de la patiente nécessite de l'adresser à un autre professionnel ou si la prescription d'un antibiotique est adéquate. Avec le droit de prescrire vient un accroissement de l'importance du jugement professionnel, le pharmacien n'a pas d'autre choix que de l'exercer. Dans le cas traité dans cet article, le pharmacien pourrait donc tout à fait juger que la patiente appartient à un sous-groupe (femmes ménopausées) qui dépasse ses compétences et ainsi la diriger vers un médecin en inscrivant les motifs justifiant sa décision sur un formulaire qu'il remettrait à la patiente. S'il décide de traiter, il engage bien évidemment sa responsabilité et devra, le cas échéant, en assumer les conséquences, mais il n'enfreint pas la loi. Cela implique aussi qu'une patiente pourrait obtenir une ordonnance avec un pharmacien et pas avec un autre, et ce, sans que l'un d'eux soit en tort. En effet, les compétences dans le domaine, l'expérience et, de fait, le jugement professionnel peuvent varier d'un pharmacien à l'autre.

Le choix de l'antibiotique

Selon le règlement, « le médicament prescrit doit faire partie d'une classe de médicaments d'une puissance égale ou inférieure » à celui précédemment prescrit. Si la notion de puissance est aisée à définir dans le cas des corticoïdes à usage topique, par exemple, cela devient plus complexe dans le cas des antibiotiques. En effet, si « la puissance » d'un antibiotique peut être définie sur la souche d'une bactérie à une concen-

tration définie, une classification d'antibiotiques selon leur puissance pour une pathologie donnée reste à établir.

Toutefois, prescrire de la ciprofloxacine lorsque l'ordonnance initiale était du sulfaméthoxazole/triméthoprime ou de la nitrofurantoïne ne correspondrait probablement pas à la définition de « puissance égale ou inférieure » selon des experts.

Cela serait d'autant plus discutable compte tenu du récent avis de la Food and Drug Administration (FDA) recommandant d'éviter l'emploi des quinolones dans les infections non compliquées lorsque des solutions de rechange sont disponibles⁹.

Dans son guide d'exercice⁸, l'OPQ mentionne : « Le médicament prescrit à privilégier est généralement celui ayant été prescrit par le médecin ou l'IPS. » Même si ce n'est pas établi par règlement, cela paraît logique. En effet, si le traitement a été validé par le pharmacien pour l'épisode précédent (donc jugé adéquat) et que la prescription est basée sur le diagnostic ou l'évaluation précédente, il semble approprié de prescrire un traitement identique. Bien entendu, cela exclut une situation où d'autres facteurs interviennent, par exemple : utilisation d'une quinolone (toutes indications confondues) dans les six derniers mois, début d'un autre traitement présentant une interaction, intolérance ou nouvelle allergie, etc. Bien sûr, le pharmacien peut aussi décider de modifier la prescription pour se rapprocher des lignes directrices, car ce jugement lui appartient; toutefois, il doit penser aux conséquences de son choix en cas d'échec du traitement sur la relation de confiance avec l'autre professionnel, et avec la patiente. Dans tous les cas, la justification de la modification doit être consignée dans le dossier de la patiente, et idéalement dans la notification au prescripteur.

Acte pharmaceutique facturable

Service d'évaluation du besoin de prescription d'un médicament pour le traitement d'une condition mineure : infection urinaire chez la femme. DIN : 009695320. ■

Opinion pharmaceutique

Madame,

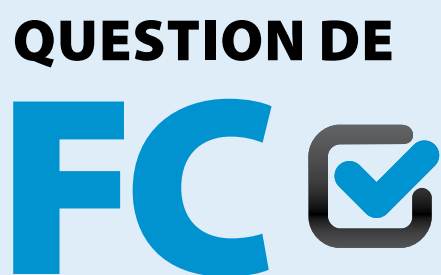
Mme P (PXXX58520212) s'est présentée ce jour avec des symptômes d'infection urinaire identiques à ceux du dernier épisode pour lequel vous l'aviez évaluée (08/01/2016). En vertu de la loi 41, j'ai prescrit un traitement identique au précédent.

À savoir : SEPTRA DS 800/160mg 1 co BID pour 7 jours #14 cos

Je m'engage à effectuer le suivi et communiquerai avec vous à nouveau en cas de non-amélioration des symptômes.

Cordialement,

Le pharmacien, Licence



eCortex[®].ca

Répondez à cette question en vous rendant sur eCortex.

Date limite : 3 octobre 2017. Donne 4 UFC.

-
- 1. En matière d'infection urinaire chez la femme, dans laquelle des situations suivantes pourriez-vous légalement prescrire grâce à la loi 41, si vous le jugiez adéquat (toutes informations non fournies sont considérées comme compatibles avec la prescription) ?**
- A.** Femme de 56 ans; la dernière ordonnance d'un médecin date de 10 mois.
 - B.** Femme de 23 ans; la dernière ordonnance d'un médecin ontarien date de 8 mois.
 - C.** Homme de 33 ans; la dernière ordonnance d'une IPS date de 6 mois.
 - D.** Femme de 36 ans; la dernière ordonnance d'un médecin date de 18 mois.
 - E.** Femme de 18 ans; la dernière ordonnance d'un médecin date de 2 mois, température buccale à 39 °C présentement.

Texte rédigé par **Julie Martineau**, B.Pharm., DESS en pharmacie communautaire, Pharmacie J. Martineau, **Josée Riberdy**, pharmaciennes inc., et **Nancy Desmarais**, B.Pharm., DESS en pharmacie communautaire, Pharmacie J-F Martel, N. Desmarais & M. Tremblay inc.

Révision : Michel Gagnon, pharmacien, B.Sc., B.Pharm., DESS, chargé d'enseignement à la Faculté de pharmacie, Université Laval.

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

Texte soumis le 30 septembre 2016.

Texte final remis le 10 octobre 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.**

Quelle est la place de l'ulipristal (Ella^{MD}) dans la contraception orale d'urgence ?

Contraception orale d'urgence

La contraception orale d'urgence permet d'offrir une solution de rechange aux femmes désirant éviter une grossesse et permet ainsi de diminuer le taux de grossesses non planifiées et d'avortements. Plusieurs raisons peuvent amener une patiente à demander une contraception orale d'urgence, entre autres après une relation sexuelle non protégée (RSNP), une agression sexuelle ou en raison de l'inefficacité du moyen

Objectifs d'apprentissage



1. Connaître les principales caractéristiques de l'ulipristal (Ella^{MD}).
2. Connaître les principales différences entre le lévonorgestrel et l'ulipristal dans le contexte de la contraception orale d'urgence (COU).
3. Être en mesure de prescrire l'ulipristal (Ella^{MD}) et de donner les conseils appropriés.



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

N.B., 27 ans, se présente à la pharmacie. Elle utilise la pilule Marvelon^{MD} depuis plusieurs années. Elle suit généralement son traitement à la lettre, n'oubliant pratiquement jamais ses comprimés. En fait, elle prend un comprimé chaque soir durant trois semaines, suivi d'une semaine d'arrêt. Elle a entamé son nouveau boîtier dimanche soir dernier, mais elle a oublié de l'apporter à son congrès à l'extérieur du pays. Elle a donc omis de prendre son comprimé le mardi et le mercredi soir. En la questionnant, vous apprenez qu'elle a eu une relation sexuelle non protégée dimanche soir vers 22 heures. Elle avait eu ses menstruations comme à l'habitude durant la semaine d'arrêt et elle n'a noté aucun changement depuis. Que pouvez-vous offrir à N.B. ?

de contraception utilisé (p. ex., rupture d'un condom, oubli de comprimés de contraceptif oral, retard de l'injection de Depo-Provera^{MD}, etc.)¹. Au Québec, le pharmacien est habilité à prescrire la COU depuis 2002¹. Il doit toutefois remplir un questionnaire avec la patiente afin de s'assurer qu'elle répond bien aux critères d'admissibilité.

Bien que l'efficacité soit un facteur déterminant dans le choix de la COU, d'autres facteurs doivent être pris en compte, comme le coût, le poids de la patiente, la tolérabilité, ainsi que la disponibilité de la méthode^{1,2}. Lors de la consultation, le pharmacien doit poser de nombreuses questions afin de s'orienter vers le choix le plus approprié pour la patiente. Vous trouverez au **tableau I** les différentes questions à poser lors d'une consultation pour la COU. Il est à noter que le pharmacien doit

I Questionnaire lors d'une consultation pour la COU^{1,2}

- Téléphone/adresse
- Prise de médicaments
- Allergie
- Âge de la patiente (plus de 14 ans)
- Date des dernières menstruations
- Aspect des dernières menstruations
- Date et heure de la RSNP
- Autres relations sexuelles dans les sept derniers jours
- Raison de la consultation
- Poids de la patiente
- Assurance
- Essai antérieur d'une contraception orale d'urgence (préférence de la patiente)
- Contraception habituelle
- Risque d'ITS

II Pourcentage de grossesse (%) en fonction du délai depuis la RSNP³

Méthode	≤ 1 jour	2 jours	3 jours	4 jours	5 jours	6 jours	7 jours
Lévonorgestrel	2,3	1,6	2,7	2,8	3,0	Inconnu	Inconnu
Ulipristal	0,9	2,2	0,9	0	0	Inconnu	Inconnu
Stérilet de cuivre	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01

s'informer de la date des dernières menstruations, puisqu'un test de grossesse est nécessaire si celles-ci ont eu lieu plus de 28 jours avant la consultation¹. De plus, il doit s'assurer de l'absence d'autres RSNP dans les sept derniers jours, puisque le choix du traitement pourrait en être influencé.

Il existe plusieurs méthodes en matière de contraception d'urgence et celles-ci devraient être mises en œuvre le plus tôt possible à la suite d'une RSNP. Le dispositif intra-utérin au cuivre (DIU-Cu), plus communément appelé stérilet de cuivre, est la méthode de contraception d'urgence la plus efficace et peut être inséré jusqu'à sept jours à la suite d'une RSNP³. Il peut être utilisé si la présence d'une grossesse a été écartée et s'il n'existe aucune autre contre-indication à son insertion³. La méthode Yuzpe, qui consiste à administrer un contraceptif combiné pour deux doses, a été délaissée au profit du lévonorgestrel (LNG) en raison d'un régime thérapeutique plus simple, d'une plus grande efficacité et d'une meilleure tolérabilité. La COU au LNG

III Tableau comparant les diverses options possibles pour la contraception d'urgence^{2,3}

Médicament	Dose	Délai optimal	IMC idéal**	Couverture RPAMQ
Lévonorgestrel	2 co (1,5 mg) en dose unique ou 1 co (0,75 mg) q 12 h pour 2 doses	≤ de 72 h (mais peut être recommandé jusqu'à 120 h)	Si < 25 kg/m ² (mais un IMC > 25 n'est pas une C-I)	Couvert
Ulipristal	30 mg en dose unique	≤ de 120 h	Si ≤ 35 kg/m ²	Non couvert
Dispositif intra-utérin au cuivre		≤ de 7 jours		Couvert

*** Nous ne devrions pas déconseiller l'utilisation de la contraception hormonale d'urgence en fonction de l'indice de masse corporelle de la femme qui en fait la demande.



Cas clinique
2/2
(Suite et fin)

Après avoir pris connaissance du questionnaire, vous savez que N.B. pèse 77 kg et qu'elle a un IMC de 28. À part le Marvelon^{MD}, elle prend du Nasonex^{MD} pour une rhinite allergique. Elle est non-fumeuse. Le prix de l'option choisie n'est pas un critère pour elle.

En raison de son IMC supérieur à 25 et étant donné que la RSNP a eu lieu il y a plus de 72 heures, l'ulipristal est un bon choix pour elle. Après lui avoir prescrit l'ulipristal et lui avoir donné les conseils d'usage, vous lui demandez de reprendre un nouveau boîtier de contraceptifs dans cinq jours et d'utiliser un moyen de contraception barrière (p. ex., le condom) jusqu'au début de la contraception hormonale régulière, puis pour 14 jours supplémentaires suivant la reprise de celle-ci pour un total de 19 jours.

est efficace jusqu'à cinq jours (120 heures) à la suite d'une RSNP³. Par contre, son efficacité diminue au fur et à mesure que s'allonge le délai entre la RSNP et son administration.

Selon les plus récentes recommandations de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC), la COU à l'ulipristal (UPA) est plus efficace que celle qui fait appel au LNG, et ce, jusqu'à cinq jours à la suite d'une RSNP³. Cette différence en matière d'efficacité est plus prononcée au fur et à mesure que s'allonge le délai entre la RSNP et l'administration de la COU, particulièrement après 72 heures³. Vous trouverez au **tableau II** les données concernant le pourcentage de grossesses à la suite de l'utilisation des différentes méthodes utilisées pour la COU.

Ulipristal (Ella^{MD})

L'ulipristal est un modulateur sélectif des récepteurs de la progestérone, dérivé de la 19-norprogestérone⁴. Il agit en bloquant les récepteurs de la progestérone de façon compétitive, ce qui permet d'inhiber ou de retarder l'ovulation⁵. Il aurait un effet inhibiteur direct sur la rupture folliculaire. Contrairement au lévonorgestrel, il serait toujours efficace lors de la phase folliculaire avancée, après la survenue du début de la libération de l'hormone lutéinisante (LH)⁶. L'ulipristal demeure donc efficace jusqu'à un peu avant l'ovulation.

Lors d'une relation sexuelle non protégée, une dose de 30 mg PO devrait être prise aussi tôt que possible. Vous trouverez au **tableau III** un résumé des caractéristiques des options disponibles pour la COU.

Efficacité selon le poids et innocuité

Des inquiétudes ont été soulevées à propos de l'impact du poids ou de l'IMC sur l'efficacité de la COU hormonale à la suite de la publication d'un avis de Santé Canada,

en mars 2014. Celui-ci stipulait que la COU au lévonorgestrel pourrait être moins efficace chez les femmes qui pèsent plus de 75 kg et possiblement inefficace lorsque le poids dépasse 80 kg⁷. Les nouvelles recommandations de la SOGC (2015) sont venues modérer la portée de cet avis. D'abord, il est précisé que la contraception d'urgence hormonale (LNG ou ulipristal) pourrait conserver une certaine efficacité indépendamment du poids ou de l'indice de masse corporelle. Il est également mentionné que la contraception d'urgence hormonale ne devrait pas être déconseillée aux femmes qui en font la demande, sur la base de l'indice de masse corporelle. Cependant, les femmes avec un IMC > 30 devraient tout de même être informées de la possibilité de recourir au DIU-Cu (efficacité supérieure). Quoi qu'il en soit, pour les femmes qui préfèrent avoir recours à une contraception d'urgence hormonale, la position de la SOGC est de privilégier l'ulipristal en présence d'un IMC de 25 ou plus, à condition que les coûts n'en limitent pas l'utilisation³. En effet, aucune différence quant à l'efficacité de l'ulipristal ne serait notée lorsque l'IMC n'excède pas 35. Par contre, l'ulipristal est plus coûteux que le LNG, soit environ 26 \$ (prix coûtant), et il n'est pas couvert par le Régime public d'assurance médicament du Québec (RPAMQ). Ainsi, si le coût de l'ulipristal constitue un problème, il est important de noter que le LNG demeure une option acceptable. Dans ce dernier cas, il serait pertinent d'aviser la patiente que le LNG pourrait être moins efficace que l'ulipristal avec un IMC de 25 ou plus.

La seule contre-indication absolue à l'utilisation de l'ulipristal est l'hypersensibilité à ce produit⁷. Par ailleurs, il existe des précautions quant à son utilisation. L'utilisation de l'ulipristal chez la femme enceinte ou qui allaite n'est pas bien documentée⁸. Toutefois, on ne s'attend pas à ce que le cours de la grossesse soit modifié par l'ulipristal si la femme était déjà enceinte au moment de la prise ou si elle tombe enceinte malgré la COU à l'ulipristal. Pour ce qui est de l'allaitement, l'ulipristal passe en petite quantité dans le lait et n'est donc pas recommandé chez la femme qui allaite^{8,9}. Les effets chez l'enfant allaité ne sont pas connus. L'Agence européenne recommande aux femmes qui allaitent d'exprimer leur lait et de le jeter jusqu'à 36 heures après la prise de l'ulipristal, alors que l'Organisation mondiale de la santé recommande de poursuivre l'allaitement après une dose unique d'ulipristal^{9,10}. Le fabricant ne recommande pas son utilisation chez les patientes atteintes d'une insuffisance rénale ou hépatique puisqu'aucune étude n'a été réalisée chez ces populations⁸.

Interactions

Il existe une interaction théorique entre la progestérone (notamment présente dans les contraceptifs oraux) et l'ulipristal⁸. En effet, puisque l'ulipristal est un modulateur sélectif des récepteurs de la progestérone (effet antagoniste), une compétition pourrait possiblement avoir lieu entre les deux. C'est pourquoi, lors de la prise de l'ulipristal, il

est recommandé de ne reprendre les contraceptifs oraux que cinq jours après la prise de l'ulipristal³. Il existe aussi une interaction possible avec les inducteurs enzymatiques et le LNG (p. ex., phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, etc.)^{3,8}. On préférera donc un DIU-Cu aux contraceptions d'urgence hormonales chez ces patientes, si cela est possible. Si une méthode hormonale est retenue, certains experts recommandent de doubler la dose de LNG, bien qu'aucune donnée probante ne soutienne cette façon de faire. Aucune recommandation n'a été émise pour l'ulipristal, mais il faut savoir qu'en théorie une perte d'efficacité serait possible avec cette option.

Effets secondaires

Le profil des effets secondaires de l'ulipristal est similaire à celui du lévonorgestrel. Les principaux effets indésirables sont les céphalées, les nausées/vomissements, les douleurs abdominales, des saignements intermenstruels et la modification de la séquence menstruelle⁸. En effet, il peut y avoir un impact sur la chronologie menstruelle, les menstruations peuvent être devancées, retardées ou inchangées. Bien que la prise d'un antiémétique ne soit pas recommandée d'emblée, il convient d'informer la patiente qu'une dose doit être reprise si des vomissements surviennent dans les trois heures suivant la prise de l'ulipristal⁵. Lors de la seconde prise, on pourrait lui conseiller de prendre un antiémétique au moins 30 minutes avant la prise.

Reprise d'une contraception hormonale

Contrairement à la contraception orale d'urgence avec le lévonorgestrel, la reprise du contraceptif oral conjugué (COC) n'est pas indiquée immédiatement à la suite de la prise de l'ulipristal³. En raison de son mode d'action en tant qu'antagoniste de la progestérone, un délai de cinq jours est nécessaire. De plus, à la lumière des recommandations actuelles de la SOGC, la patiente doit utiliser une méthode de contraception barrière ou l'abstinence durant les 5 jours suivant la prise de l'ulipristal et durant 14 jours suivant le début d'une contraception hormonale régulière³. Cette dernière recommandation (14 jours suivant le début d'une contraception régulière) pourrait être révisée à la baisse très prochainement.

Conseils au patient

L'ulipristal doit être pris dès que possible afin de maximiser son efficacité. Il peut être pris avec ou sans nourriture. Il faut mentionner à la patiente de faire un test de grossesse si les menstruations sont absentes après 21 jours. Si elle prend une contraception hormonale en continu ou si elle utilise l'acétate de médroxyprogestérone retard à la suite de la prise de la contraception orale d'urgence, un test de grossesse devrait être fait d'emblée après 21 jours¹. En l'absence de contraception régulière, il pourrait s'agir du moment idéal pour sensibiliser la femme aux bienfaits de celle-ci, et même pour l'amorcer, en vertu des nouvelles activités autorisées aux pharmaciens (Loi 41). Il convient aussi de lui mentionner

que l'ulipristal, tout comme le lévonorgestrel, ne protège pas contre les infections transmises sexuellement. Une consultation dans une clinique de dépistage devrait donc être proposée si la RSNP a eu lieu avec un partenaire à risque. Il est également indiqué de s'adresser à un médecin dans les cas suspectés d'agressions sexuelles.

Conclusion

En résumé, l'ulipristal et le lévonorgestrel demeurent deux options valables lorsqu'une contraception orale d'urgence hormonale est désirée dans les cinq jours suivant une RSNP. Toutefois, si le coût n'est pas un enjeu pour la patiente, l'ulipristal serait un choix avantageux au regard de l'efficacité chez les femmes ayant un IMC de 25 ou plus, ou encore lorsque la RSNP a eu lieu il y a plus de 72 heures. Cependant, ce traitement n'est pas couvert par la RPAMQ, ce qui peut constituer un obstacle à sa prescription. Enfin, le stérilet de cuivre reste une option étant donné sa grande efficacité et le délai possible de sept jours entre la RSNP et l'insertion. ■

Références

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

1. **Ordre des pharmaciens du Québec et Ministère de la Santé et des Services Sociaux du Québec. La contraception orale d'urgence : Manuel d'autoformation à l'attention des pharmaciennes et pharmaciens du Québec. Janvier 2002. 82 p.**
2. Castelin, L. Contraception orale d'urgence. Association des chaînes et bannières du Québec. [En ligne. Page consultée le 21 septembre 2016.] <http://loi41.com/fr/cou>
3. **Black, A, Guilbert E, et coll. Canadian Contraception Consensus (Part 1 of 4). J Obstet Gynaecol Can. 2015; 37(10): S1-S33.**
4. Rosato E, Farris M, Bastianelli C. Mechanism of action of ulipristal acetate for emergency contraception: A systematic review. *Front Pharmacol.* 2016; 6: 315.
5. New drug: Ella (Ulipristal). *Canadian Pharmacist's Letter*; November 2015; Vol: 31.
6. Jaday SP, Parmar, DM. Ulipristal acetate, a progesterone receptor modulator for emergency contraception. *J Pharmacother.* 2012; 3 (2): 109-11.
7. Santé Canada. Les contraceptifs oraux d'urgence porteront des mises en garde indiquant leur efficacité réduite chez les femmes au-delà d'un certain poids. [En ligne. Page consultée le 21 septembre 2016.]; <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/38701a-fra.php>
8. Laboratoire HRA Pharma. Monographie de produit : Ella^{MD}. 2015, 29 p.
9. Toxnet. Lactmed : ulipristal. [En ligne. Page consultée le 26 septembre 2016.] <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2>
10. Franz E, et coll. La nouvelle possibilité de la contraception hormonale d'urgence. *Pharmacie et médecine. PharmaJournal* p 9-13.

2. Lequel des énoncés suivants est vrai ?

- A.** Il n'y a aucune raison de privilégier la contraception orale d'urgence à l'ulipristal par rapport à celle avec le lévonorgestrel pour une femme dont la RSNP a eu lieu 96 heures avant la consultation.
- B.** Un antiémétique devrait être recommandé d'emblée lors de la prise de l'ulipristal.
- C.** Le dispositif intra-utérin au cuivre est la méthode de contraception d'urgence la plus efficace.
- D.** Les contraceptions orales d'urgence à l'ulipristal et au LNG sont des médicaments couverts par la RPAMQ.
- E.** La dose d'ulipristal est de 30 mg stat et de 30 mg 12 heures plus tard.

3. Mme MB se présente à la pharmacie. Elle souhaite rencontrer un pharmacien pour recevoir une COU. En la questionnant, vous constatez qu'elle a eu une RSNP il y a 48 heures. Elle ne prend aucun médicament. Elle a 20 ans et pèse 47 kg. Elle a une assurance privée. Lequel des énoncés suivants est vrai ?

- A.** Une contraception orale d'urgence au LNG est plus efficace que l'ulipristal.
- B.** Une contraception orale d'urgence à l'ulipristal est nettement plus efficace que le LNG.
- C.** Aucun élément ne favorise clairement le LNG par rapport à l'ulipristal, outre le coût.
- D.** Une consultation médicale serait préférable chez cette patiente.

Texte rédigé par **Karolann Arvisais**, Pharm. D., M. Sc., Institut universitaire en santé mentale de Montréal

Révision : Malika Doubi, B. Pharm., M. Sc., Institut universitaire en santé mentale de Montréal

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

Texte original soumis le 30 août 2016.

Texte final remis le 27 septembre 2016.

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

Responsables de cette chronique :



Sarah Girard, Pharm. D.



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

Mise à jour sur la pharmacothérapie du trouble dépressif caractérisé

Résumé

Le trouble dépressif caractérisé, couramment nommé « dépression majeure », est un trouble mental associé à une réduction significative de la qualité de vie, du fonctionnement social et de la productivité au travail. L'approche thérapeutique de cette maladie intègre plusieurs volets, dont la modification du style de vie, la psychothérapie et la pharmacothérapie. Cet article reprend les notions de pharmacothérapie de base décrites dans un article publié dans cette même chronique en 2008, tout en y intégrant les nouveaux traitements antidépresseurs et les associations utilisées en cas d'échec du traitement. Au besoin, le lecteur peut se référer à l'article de 2008¹.

QUESTIONS DE



Objectifs d'apprentissage

1. Discuter des particularités des différentes classes d'antidépresseurs utilisées dans le traitement du trouble dépressif.
2. Expliquer les stratégies thérapeutiques et les combinaisons utilisées dans le traitement du trouble dépressif.
3. Définir la place des nouveaux traitements dans l'arsenal thérapeutique du trouble dépressif.



**Cas clinique
1/4
(Présentation
de la patiente)**

Mme M.P., 40 ans, se présente à votre pharmacie avec l'ordonnance suivante : « Augmenter venlafaxine XR à 225 mg die. » Elle vous dit avoir déjà souffert de deux épisodes de dépression dans le passé, qui ont été traités par le citalopram et la sertraline. Elle reçoit actuellement un traitement de venlafaxine XR 150 mg die depuis deux mois pour un troisième épisode dépressif. Le médicament a été efficace au début, mais elle se plaint toujours d'un manque d'énergie et de concentration, ce qui l'empêche de retourner au travail. Elle se demande si une augmentation de la dose va réellement apporter des bénéfices et si une dose aussi élevée peut causer des effets indésirables.

Introduction

Le trouble dépressif caractérisé (TDC) est la traduction française de « major depressive disorder ». Anciennement nommé « trouble dépressif majeur », le TDC est le nouveau terme utilisé dans le *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux 5* (DSM-5)². Selon l'Organisation mondiale de la santé, 350 millions de personnes dans le monde en sont atteintes et il s'agit de la première cause d'incapacité dans les pays industrialisés³. Au Québec, 12 % de la population de 15 ans et plus rapporte avoir vécu un épisode dépressif au cours de sa vie⁴. De façon générale, les femmes sont deux fois plus à risque que les hommes⁵. D'autres facteurs de risque incluent un faible revenu, le fait d'être sans emploi, la présence de comorbidités psychiatriques ou physiques et l'exposition à des stressors⁶.

Cette maladie peut entraîner une souffrance importante chez la personne atteinte, de même qu'altérer sa vie familiale, professionnelle et sociale. Les conséquences économiques sont notables, non seulement par les coûts directs, mais aussi par la perte de productivité associée. La conséquence la plus importante du TDC est le suicide, une cause de mortalité évitable qui entraîne plus de 1100 décès au Québec chaque année⁷. Il n'existe pas de cause unique à ce phénomène complexe qu'est le suicide, mais le risque est jusqu'à 20 fois plus élevé chez les personnes atteintes de TDC⁸. Bien que la compréhension de cette maladie ait évolué au cours des siècles, il y a encore des zones grises.

Malgré un vaste choix d'antidépresseurs disponibles, la pharmacothérapie de la dépression demeure un défi. En effet, environ les deux tiers des patients n'obtiennent pas une rémission complète après un traitement pharmacologique de première intention⁹. Cela démontre la nécessité de bien utiliser les traitements actuels et d'élargir les options thérapeutiques en intégrant différentes molécules.

Depuis la publication des lignes directrices canadiennes, en 2009, de nouveaux médicaments ont fait leur apparition¹⁰. La desvenlafaxine et le lévomilnacipran se sont ajoutés à la classe des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline. La vortioxétine et la vilazodone ont intégré une nouvelle classe d'antidépresseurs, soit les antidépresseurs multimodaux. Les nouvelles lignes directrices canadiennes sur la prise en charge du TDC, parues en 2016, nous éclairent sur la place de ces nouvelles options dans l'arsenal thérapeutique¹¹.

Étiologie et pathophysiologie

Le TDC résulte d'une interaction complexe entre les prédispositions génétiques, les facteurs sociaux et psychologiques ainsi que les phénomènes biologiques. Certains gènes contribuent probablement à la manifestation de cette pathologie. Toutefois, l'apparition des symptômes est également liée à des facteurs non génétiques. Des études sur les familles ont mis de l'avant le rôle de l'hérédité, en démontrant un taux de concordance de presque 40 % de TDC chez des jumeaux monozygotes^{12,13}. En effet, le risque d'être atteint de la maladie augmente de deux à trois fois si un parent au premier degré en est lui-même atteint. Des études ont établi la contribution de certains gènes potentiels, mais aucun lien causal n'est clairement établi. Les facteurs sociaux, dont les stress aigus ou chroniques (deuils, traumatismes) et les difficultés durant l'enfance rendent les personnes exposées plus susceptibles d'être touchées⁶.

Plusieurs théories sur l'étiologie biologique du TDC ont été proposées dans la littérature médicale. La théorie classique émet l'hypothèse d'une déficience des neurotransmetteurs monoamines, soit la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine. L'hypothèse des monoamines paraît maintenant plus complexe et décrit un dérèglement dans la régulation de ces neurotransmetteurs, altérant les récepteurs pré et post-synaptiques. Le délai d'action des antidépresseurs serait mieux expliqué par cette théorie¹⁴. Il y a également le modèle du stress chronique qui décrit une cascade hormonale menant à une stimulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Un taux élevé de cortisol inhiberait la production du *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) et cette inhibition aurait un effet sur les neurotransmetteurs monoaminergiques. D'autres hypothèses portent aussi sur le système glutamatergique ou des processus inflammatoires⁶.

Les différents symptômes du TDC, détaillés dans la section « Diagnostic », peuvent être reliés à des circuits spécifiques des neurotransmetteurs impliqués. La réduction des affects positifs, faisant référence à la perte de la joie et du plaisir ou à la diminution de la concentration et de l'estime de soi, est liée au manque de noradrénaline et de dopamine. Pour ce qui est de l'augmentation des affects négatifs, incluant



Critères diagnostiques du trouble dépressif caractérisé selon le DSM-5²

- A. Au moins **cinq des symptômes** suivants sont présents pendant une même période d'une **durée de deux semaines** et représentent un changement par rapport au fonctionnement antérieur; au moins un des symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou du plaisir.
1. Humeur dépressive présente quasiment toute la journée, presque tous les jours signalée par la personne ou observée par les autres.
 2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités quasiment toute la journée, presque tous les jours.
 3. Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime, ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours.
 4. Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
 5. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours.
 6. Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
 7. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée presque tous les jours.
 8. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer, ou indécision presque tous les jours.
 9. Pensées de mort récurrentes, idées suicidaires récurrentes sans plan précis, tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.
- B. Les symptômes induisent une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
- C. L'épisode n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance ou à une autre affection médicale.
- D. La survenue de l'épisode dépressif caractérisé n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant ou d'autres troubles spécifiés ou non spécifiés du spectre de la schizophrénie, ou d'autres troubles psychotiques.

la culpabilité, la peur, l'anxiété, la solitude et l'irritabilité, elle serait liée au manque de sérotonine et de noradrénaline¹⁵. L'implication des neurotransmetteurs doit donc être considérée dans le traitement des symptômes résiduels.

Certains médicaments ont été associés à des symptômes dépressifs. La littérature médicale incrimine principalement les glucocorticoïdes ainsi que l'interféron. D'autres médicaments (p. ex., les bêta-bloquants) ont déjà fait l'objet de doutes à ce sujet, mais les données sont souvent contradictoires^{16,17}.

Diagnostic

Parmi les différents troubles dépressifs, l'article porte principalement sur le traitement du TDC, anciennement nommé « trouble dépressif majeur », terme qui est encore couramment utilisé. Le *DSM-5*, paru en 2013, apporte peu de changements

aux critères diagnostiques contenus dans l'ancienne version du livre^{2,18}. Ces nouveaux critères sont énumérés au **tableau 1**. Le TDC peut être classifié selon le statut clinique courant (épisode isolé ou récurrent, gravité de l'épisode actuel, présence d'éléments psychotiques ou rémission). Des spécificateurs peuvent aussi être ajoutés, soit avec catatonie, caractéristiques mixtes, mélancoliques, psychotiques ou atypiques, détresse anxieuse, début dans le péripartum ou caractère saisonnier. Les autres troubles dépressifs incluent le trouble dépressif persistant (dysthymie), le trouble dépressif induit par une substance, le trouble dépressif dû à une autre affection médicale et le trouble dépressif non spécifié². Il est à noter que les dépressions associées à un trouble bipolaire ne seront pas discutées dans cet article. Jusqu'ici, aucun test de laboratoire ne permet de confirmer ou d'exclure la présence d'un diagnostic de TDC⁶.

Présentation clinique et évolution

Les symptômes dépressifs apparaissent habituellement sur une période de quelques semaines. Le premier épisode peut survenir à n'importe quel âge, mais vers la fin de la vingtaine dans la majorité des cas. Certaines personnes présenteront un prodrome, caractérisé par la présence d'anxiété, d'attaques de panique ou d'irritabilité. Un TDC non traité peut durer jusqu'à plus de six mois et le risque de suicide s'élève à 20 % dans cette population. Avec un traitement adéquat, la durée médiane des symptômes dépressifs est de 20 semaines. Environ les deux tiers des personnes auront encore des symptômes dépressifs après leur premier traitement et environ le tiers souffrira encore de ceux-ci après l'essai de quatre antidépresseurs. Plus de la moitié d'entre elles présenteront un deuxième épisode au cours de leur vie, et le risque de récurrence augmente avec le nombre d'épisodes. Les périodes de rémission sont d'une durée plus longue au début, puis elles se font plus courtes avec l'évolution de la maladie. Jusqu'à 35 % des patients vivront avec des symptômes résiduels, dont, bien souvent, l'insomnie, la fatigue, les troubles de la concentration et la perte d'intérêt^{6,10}.

Mesures non pharmacologiques

La psychothérapie peut être utilisée seule ou en association avec la pharmacothérapie. Parmi les modèles d'intervention reconnus pour venir en aide aux patients dépressifs avec ou sans idées suicidaires figurent la thérapie cognitivo-comportementale, la thérapie interpersonnelle, et la thérapie psychanalytique¹⁹⁻²¹. L'électroconvulsivothérapie est une option alternative efficace et sécuritaire pour certaines clientèles. Elle peut être envisagée dans les TDC sévères ou s'il y a présence de caractéristiques catatoniques ou psychotiques. Il s'agit aussi d'une option intéressante chez les patients qui ont des contre-indications à la prise de la médication. La stimu-

lation du nerf vague et la stimulation magnétique transcrânienne sont aussi des options possibles pour certains cas spécifiques. Enfin, la luminothérapie est une option de première ligne chez les patients avec un trouble dépressif saisonnier^{6,10}.

Antidépresseurs

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)

La classe des ISRS est celle qui regroupe le plus de molécules, soit le citalopram, l'escitalopram, la fluoxétine, la fluvoxamine, la paroxétine et la sertraline. Ces médicaments sont fréquemment utilisés en première intention puisqu'ils sont efficaces, bien tolérés et généralement sécuritaires en surdosage. Ils sont indiqués non seulement pour le TDC, mais pour d'autres pathologies, dont les troubles anxieux. Cette classe a démontré son efficacité par rapport à d'autres antidépresseurs dans plus de 10 revues systématiques et méta-analyses²². Les ISRS exercent leur effet antidépresseur par l'inhibition du recaptage de la sérotonine¹⁵. Ils ont un mécanisme d'action commun, mais chaque molécule a ses propriétés distinctes.

Le citalopram était le plus sélectif de cette classe avant l'arrivée de son énantiomère actif, l'escitalopram. Des essais cliniques ont démontré que ces deux molécules peuvent entraîner une modification de l'activité électrique du cœur, soit un allongement de l'intervalle QT, ce qui augmente le risque d'arythmie potentiellement mortelle. Ce risque est dose-dépendant. Il est donc suggéré de limiter la dose de citalopram à 40 mg et celle d'escitalopram à 20 mg par jour. Chez les personnes de plus de 60 ans, la moitié de ces doses est recommandée comme dose maximale^{23,24}. La fluoxétine a un effet d'activation par son augmentation possible de la libération de noradrénaline et de dopamine. Il est donc suggéré de prendre ce médicament le matin. La fluoxétine se distingue des autres ISRS par sa longue demi-vie, facilitant ainsi le sevrage de ce médicament. La fluvoxamine, contrairement à la fluoxétine, est plus sédative, ce qui permet la prise au coucher. La paroxétine est la molécule qui contribue le plus fortement au fardeau anticholinergique, ce qui lui confère non seulement un effet plus sédatif et calmant, mais aussi un plus lourd profil d'effets indésirables¹⁰. Enfin, la sertraline est le seul ISRS dont l'absorption dépend de la nourriture; il est donc recommandé de la prendre avec un repas.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec les ISRS sont les effets gastro-intestinaux, les céphalées, l'insomnie, l'anxiété en début de traitement, les dysfonctions sexuelles et le gain de poids. Des hyponatrémies sont aussi rapportées, principalement chez les personnes âgées¹⁰. Selon une étude, l'escitalopram et la sertraline seraient mieux tolérés que les autres antidépresseurs de cette classe²⁴. La fluoxétine et la paroxétine sont plus sujettes aux interactions en raison de leur inhibition du cyto-



Cas clinique
2/4
(Suite)

La venlafaxine exerce un effet variable sur les différents neurotransmetteurs en fonction de la dose utilisée. À la dose d'environ 225 mg, la concentration en noradrénaline est augmentée, ce qui peut avoir un effet bénéfique sur la concentration et l'énergie. Une augmentation de la dose peut causer des effets indésirables temporaires, tels que les céphalées, les nausées, la constipation et la xérostomie. Vous lui suggérez aussi de mesurer sa tension artérielle à quelques reprises durant les prochaines semaines.

chrome P450(CYP) 2D6. À titre d'exemple, la prudence est de mise lorsqu'elles sont utilisées avec le dextrométorphan ou certains bêta-bloquants. La fluvoxamine inhibe le CYP1A2, ce qui cause une interaction majeure avec la clozapine, un antipsychotique de deuxième génération. En diminuant l'aggrégation plaquettaire, les ISRS peuvent potentiellement augmenter le risque de saignement s'ils sont combinés avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des antiplaquettaires ou des anticoagulants⁶.

Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)

La classe des IRSN est composée de quatre antidépresseurs, soit la desvenlafaxine, la duloxétine, le lévomitilnacipran et la venlafaxine. Ils agissent par l'inhibition présynaptique du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline¹⁵. La venlafaxine, la desvenlafaxine et la duloxétine sont des inhibiteurs plus puissants du recaptage de la sérotonine que de la noradrénaline, tandis que le lévomitilnacipran bloque préférentiellement le recaptage de la noradrénaline²⁶. Les IRSN apportent un avantage sur les ISRS par leur efficacité à soulager la douleur et les symptômes vasomoteurs durant la ménopause.

La venlafaxine a été le premier IRSN sur le marché. Ses actions sur les neurotransmetteurs dépendent de la dose utilisée. Elle exerce son effet sérotoninergique à une dose de départ. À une dose plus élevée, soit d'environ 225 mg, elle cible la noradrénaline et atteint la dopamine à la dose de 375 mg²⁷. La desvenlafaxine a été commercialisée en 2009 et elle est le métabolite actif de la venlafaxine. Elle a une affinité plus grande pour la noradrénaline que sa molécule mère⁶.

La duloxétine agit à la fois sur la sérotonine et la noradrénaline dès l'utilisation des doses de départ. En effet, certaines personnes vont se sentir activées ou stimulées en début de traitement. Cette molécule est souvent utilisée dans le traitement de la douleur, puisqu'elle est remboursée seulement pour cette indication.



Cas clinique
3/4
(Suite)

Un mois plus tard, la patiente renouvelle son ordonnance de venlafaxine. Elle dit que ses symptômes résiduels se sont améliorés, mais qu'ils n'ont pas complètement disparu. Elle ajoute que le médecin lui a prescrit un autre médicament, puisque son sommeil n'est pas optimal. Elle vous tend l'ordonnance suivante : « Mirtazapine 15 mg HS. » Elle ne comprend pas pourquoi le médecin lui a prescrit un deuxième antidépresseur. Elle se demande durant combien de temps elle devra prendre ce type de médicaments.

Le lévomilnacipran est un nouvel antidépresseur qui a été approuvé par Santé Canada pour le TDC en 2015. Il s'agit de l'énantiomère actif du milnacipran, un IRSN non approuvé au Canada¹¹. Même s'il a une plus grande sélectivité pour la noradrénaline que les autres IRSN, l'activité sérotoninergique augmente proportionnellement à la dose utilisée. Son efficacité pour obtenir une réponse et une rémission des symptômes dépressifs a été démontrée dans des études randomisées, contrôlées, contre placebo, mais il n'y a pas d'études comparatives avec les autres antidépresseurs²⁸. Une étude en prévention des rechutes n'a pas démontré de différence avec le placebo²⁹. La dose de lévomilnacipran doit être diminuée en présence d'insuffisance rénale modérée à sévère, mais aucun ajustement posologique n'est requis lors d'une insuffisance hépatique³⁰.

Les effets indésirables les plus fréquents avec les IRSN sont les nausées, la constipation, les étourdissements, la bouche sèche et la sudation. Tout comme les ISRS, ils peuvent causer des dysfonctions sexuelles et un gain de poids. À l'exception de la duloxétine, ils augmentent tous la pression artérielle. Le lévomilnacipran doit être utilisé avec prudence chez les personnes ayant eu un infarctus du myocarde ou une intervention cardiaque dans la dernière année. Il devrait aussi être évité chez les personnes atteintes d'insuffisance cardiaque de classe III ou IV, ayant une tachyarythmie, une hypertension artérielle non contrôlée ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral^{24,30}. Ce médicament est aussi associé à un risque de syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH), de convulsions et de rétention urinaire⁶.

À l'exception de la desvenlafaxine qui a peu d'interactions, tous les IRSN sont métabolisés par le CYP2D6. La venlafaxine inhibe faiblement le CYP2D6 et la duloxétine l'inhibe modérément³⁰.

Bupropion

Le bupropion se distingue des autres antidépresseurs, puisqu'il n'a pas d'effet direct sur la sérotonine. Il inhibe le recaptage de la noradrénaline et de la dopamine¹⁵. Il est



**Cas clinique
4/4
(Conclusion)**

Vous expliquez à la patiente que la mirtazapine est effectivement un antidépresseur, mais qu'à une petite dose, elle est surtout efficace pour le sommeil. De plus, l'association de ces deux médicaments, qui ont des mécanismes d'action complémentaires, peut apporter une efficacité supérieure pour traiter les symptômes dépressifs résiduels. Puisque la patiente en est à son troisième épisode dépressif, il lui est suggéré de prendre un traitement antidépresseur durant au moins deux ans afin de prévenir les rechutes.

indiqué dans le traitement du TDC et constitue une option de première intention si le trouble est à caractère saisonnier. Il est aussi commercialisé sous le nom de Zyban^{MD} avec une indication dans l'arrêt tabagique.

Le bupropion est surtout utilisé pour son effet stimulant, intéressant lorsque le patient présente de l'asthénie ou un ralentissement psychomoteur. Toutefois, il est préférable de l'éviter chez les patients très anxieux en raison de l'agitation, de l'anxiété et de l'insomnie pouvant survenir en début de traitement. D'autres effets indésirables rapportés sont les effets gastro-intestinaux et la xérostomie. Son utilisation est contre-indiquée en présence d'épilepsie, de troubles de l'alimentation, d'anomalies électrolytiques ou d'un trauma crânien en raison de sa diminution du seuil de convulsion. Le bupropion ne cause habituellement pas de dysfonctions sexuelles ou de gain de poids⁶.

Le bupropion est métabolisé par le CYP2B6 et inhibe le CYP2D6, ce qui le rend susceptible de causer des interactions²⁴.

Mirtazapine

La mirtazapine augmente la concentration synaptique de sérotonine et de noradrénaline par le blocage du récepteur α_2 . Elle exerce aussi une activité antagoniste sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} et 5-HT_{3A}, ainsi que sur les récepteurs histaminiques^{15,30}. L'effet antihistaminique est surtout présent à une faible dose, ce qui explique son effet plus sédatif à une petite dose qu'à une dose élevée et son utilisation comme hypnotique. Il s'agit d'un médicament de choix chez les patients dépressifs présentant de l'insomnie. Les effets indésirables rapportés sont une augmentation de l'appétit, un gain de poids, une altération du bilan lipidique et de la xérostomie. Toutefois, son effet antagoniste du 5-HT₃ diminue les effets indésirables associés à l'augmentation de la sérotonine, comme les nausées. La mirtazapine cause aussi moins de dysfonctions sexuelles que les autres antidépresseurs. Elle est métabolisée par le CYP2D6 et CYP3A4, ce qui la rend susceptible de subir des interactions^{6,30}.

Antidépresseurs multimodaux

Cette nouvelle classe d'antidépresseurs comprend la vortioxétine et la vilazodone. La vortioxétine a été approuvée en 2014 par Santé Canada comme traitement du TDC. Tout comme les ISRS, ce médicament inhibe le recaptage de la sérotonine. Il aurait aussi un effet agoniste sur les récepteurs 5-HT_{1A} , un effet agoniste partiel sur les récepteurs 5-HT_{1B} et des effets antagonistes sur les récepteurs 5-HT_{3A} , 5-HT_{1D} et 5-HT_7 . Les rôles propres à chacun de ces récepteurs ne sont pas précisément connus^{6,30}. Des données indiquent que la vortioxétine est aussi efficace que les autres antidépresseurs pour obtenir une réponse ou une rémission, mais qu'elle aurait un avantage pour ce qui est de l'amélioration des fonctions cognitives^{31,32}. Son efficacité a aussi été démontrée en prévention des rechutes¹¹. Les effets indésirables rapportés sont comparables à ceux des ISRS et les données actuelles sur la vortioxétine montrent peu d'effets négatifs sur le poids, la fonction sexuelle et l'intervalle QT. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire en présence d'insuffisance rénale, mais il est recommandé de la cesser en présence d'insuffisance hépatique sévère. Il est également suggéré d'ajuster la dose de vortioxétine en présence d'un inhibiteur ou d'un inducteur du CYP2D6^{6,30}.

La vilazodone a été approuvée par Santé Canada en 2015 pour le traitement du TDC. Elle exerce son activité multimodale en inhibant le recaptage de la sérotonine, comme les ISRS, mais en agissant aussi comme agoniste partiel du récepteur 5-HT_{1A} ^{6,30}. Selon les données actuelles provenant d'études en comparaison avec le placebo, l'efficacité en traitement aigu du TDC et l'innocuité semblent similaires à celles des ISRS^{11,33}. Elle s'est aussi montrée efficace chez les patients ayant une comorbidité d'anxiété généralisée³⁴. Il est recommandé de prendre la vilazodone avec de la nourriture afin d'en augmenter l'absorption, et de l'administrer le matin en raison de l'insomnie possible associée à sa prise. Une titration lente de la dose est souvent nécessaire afin de prévenir les effets gastro-intestinaux. Les autres effets indésirables rapportés sont les céphalées, les diarrhées et les nausées. Tout comme la vortioxétine, la vilazodone a eu jusqu'ici peu d'impact sur le poids, la fonction sexuelle et l'intervalle QT. Aucun ajustement n'est nécessaire en insuffisance rénale et hépatique. Elle est principalement métabolisée par le CYP3A4, ce qui la met à risque de subir des interactions^{6,30}.

Antidépresseurs tricycliques (ATC)

Les antidépresseurs tricycliques inhibent les transporteurs de la noradrénaline et de la sérotonine. Ils sont tous indiqués dans le traitement du TDC, mais ils sont dorénavant utilisés pour l'insomnie, le traitement de la douleur ou la prévention des migraines. La clomipramine est aussi indiquée pour le traitement du trouble obses-

Nom	Dose de départ	Dose maximale	Horaire de prise	Remboursement auprès de la RPAMQ
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)				
citalopram (Celexa ^{MD})	20 mg	40 mg ^a	die	oui
escitalopram (Ciprallex ^{MD})	10 mg	20 mg ^a	die	non
fluoxétine (Prozac ^{MD})	20 mg	80 mg	die (AM) – BID	oui
fluvoxamine (Luvox ^{MD})	50 mg	300 mg	die (HS) – BID	oui
paroxétine (Paxil ^{MD})	20 mg	50 mg	die	oui
sertraline (Zoloft ^{MD})	50 mg	200 mg	die (en mangeant)	oui
Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)				
desvenlafaxine (Pristiq ^{MD})	50 mg	100 mg	die	non
duloxétine (Cymbalta ^{MD})	60 mg	120 mg	die – BID	médicament d’exception ^b
lévomilnacipran (Fetzima ^{MD})	20 mg	120 mg	die	non
venlafaxine (Effexor XR ^{MD})	75 mg	375 mg	die	oui
Inhibiteur du recaptage de la noradrénaline et de la dopamine (IRND)				
bupropion (Wellbutrin SR ^{MD})	100 mg	300 mg	die – BID ^c	oui
bupropion (Wellbutrin XL ^{MD})	150 mg	300 mg ^d	die (AM)	oui
Antagoniste des récepteurs 5-HT _{2A/2C} 5-HT ₃ et alpha ₂				
mirtazapine (Remeron ^{MD})	15 mg	60 mg	die (HS)	oui
Inhibiteur du recaptage de la sérotonine et antagoniste du récepteur 5-HT ₂				
trazodone (Desyrel ^{MD})	50 mg	400 mg	BID – TID	oui
Antidépresseurs multimodaux				
vilazodone (Viibryd ^{MD})	10 mg	40 mg	die (AM, en mangeant)	non
vortioxétine (Trintellix ^{MD})	5 mg	20 mg	die	non
Antidépresseurs tricycliques (ATC)				
amitriptyline (Elavil ^{MD})	75 mg	300 mg	die (HS)	oui
clomipramine (Anafranil ^{MD})	25 mg	300 mg	die (HS)	oui
désipramine (Norpramin ^{MD})	75 mg	300 mg	die (HS)	oui
doxépine (Sinequan ^{MD})	75 mg	300 mg	die (HS)	oui
imipramine (Tofranil ^{MD})	75 mg	300 mg	die (HS)	oui
nortriptyline (Aventyl ^{MD})	40 mg	200 mg	die (HS)	oui
trimipramine (Surmontil ^{MD})	75 mg	300 mg	die (HS)	oui
Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)				
moclobémide (Manerix ^{MD})	300 mg	600 mg	BID	oui
phénelzine (Nardil ^{MD})	45 mg	90 mg	TID	oui
tranylcypromine (Parnate ^{MD})	20 mg	60 mg	BID – TID	oui
Antipsychotiques				
quétiapine (Séroquel XR ^{MD})	50 mg	600 mg ^e	die	oui

a: Dose maximale à réduire de moitié chez les personnes de plus de 60 ans

b: La duloxétine est remboursée comme médicament d’exception pour les indications suivantes :

- le traitement de la douleur associée à une neuropathie diabétique périphérique

- le soulagement de la douleur chronique associée à la fibromyalgie, lorsque l’amitriptyline est non tolérée, contre-indiquée ou procure des bénéfices insuffisants au cours d’un traitement d’au moins 12 semaines

- le traitement de la lombalgie chronique d’intensité modérée ou grave, sans composante neuropathique, lorsque l’acétaminophène et les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont non tolérés, contre-indiqués ou procurent des bénéfices insuffisants au cours d’un traitement d’au moins 12 mois

c: Le Wellbutrin SR^{MD} doit être administré en deux doses si > 150 mg/jour

d: Des doses de Wellbutrin XL^{MD} allant jusqu’à 450 mg par jour ont été utilisées

e: Les doses de quétiapine XR utilisées dans la dépression sont plus petites que celles utilisées dans la schizophrénie

sionnel-compulsif. Les médicaments de cette classe se divisent en deux catégories, soit les amines tertiaires et secondaires. Les amines tertiaires, soit l'amitriptyline, la clomipramine, la doxépine, l'imipramine et la trimipramine, inhibent surtout le recaptage de la sérotonine, tandis que les amines secondaires, soit la désipramine et la nortriptyline, inhibent principalement le recaptage de la noradrénaline³⁰.

Aussi efficaces que les autres agents, les antidépresseurs tricycliques sont rarement utilisés en raison de leurs effets indésirables. Il est suggéré de débiter à une petite dose et de séparer la prise en deux à une dose plus élevée. Les effets indésirables sont surtout liés à leur action antihistaminique, antimuscarinique et anti- α_1 . On retrouve principalement les effets anticholinergiques, tels que la vision brouillée, la sédation, la rétention urinaire, la bouche sèche et la constipation, ainsi que l'hypotension orthostatique, la tachycardie et des atteintes cognitives. Ils peuvent aussi réduire le seuil de convulsions⁶. Ils sont toxiques en surdosage puisqu'ils peuvent allonger l'intervalle QT. Il est donc recommandé de faire un électrocardiogramme avant de commencer le traitement, surtout chez les patients de plus de 40 ans et chez ceux ayant une maladie cardiaque. Les ATC ont l'avantage de pouvoir se doser dans le sang, et cette pratique est recommandée. La prudence est de mise quant aux interactions, car ils sont tous métabolisés par le CYP2D6, en plus du CYP1A2 pour les amines tertiaires^{6,30}.

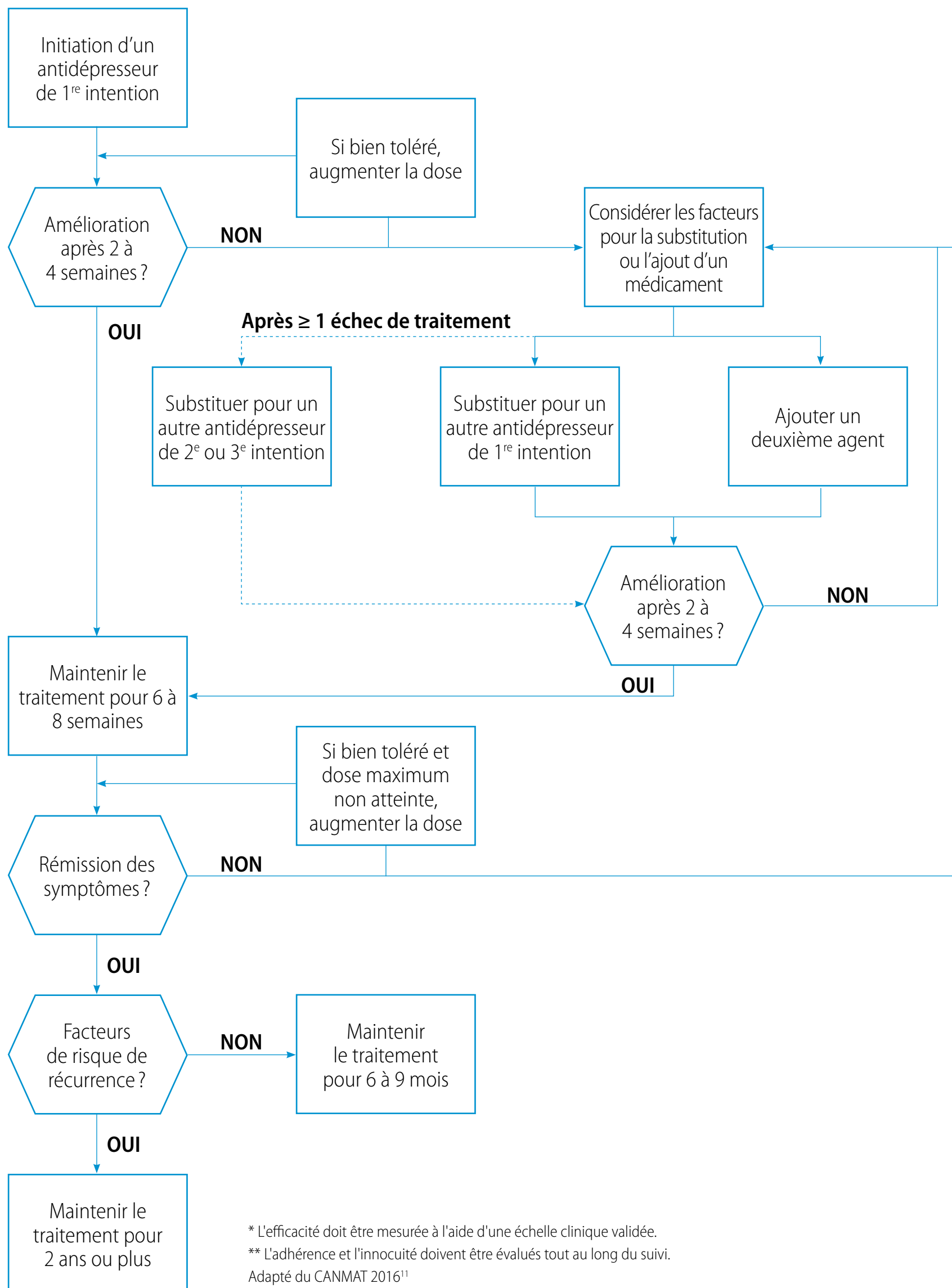
Trazodone

La trazodone bloque les récepteurs 5-HT_{2A} et inhibe faiblement le recaptage de la sérotonine. Elle a aussi un effet antihistaminique à petite dose, ce qui justifie sa principale utilisation pour l'insomnie plutôt que pour la dépression. À une dose plus élevée, la trazodone est moins bien tolérée et peut causer de l'hypotension orthostatique, des troubles cognitifs et une augmentation du risque de troubles du rythme cardiaque. Dans de plus rares cas, elle peut causer un priapisme. Elle est métabolisée par le CYP3A4^{6,30}.

Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

Découverts dans les années 1950, ces pionniers du traitement du TDC exercent leur effet par l'inhibition de la monoamine oxydase (MAO). La MAO-A dégrade principalement la sérotonine et la noradrénaline, tandis que la MAO-B dégrade la dopamine. Le tranylcypromine et la phénelzine sont des inhibiteurs non sélectifs et irréversibles de la MAO, tandis que le moclobémine inhibe sélectivement la MAO-A, et son action est réversible, ce qui lui confère un plus faible risque d'interactions médicamenteuses et une meilleure tolérabilité que les inhibiteurs non sélectifs de la MAO.

III Algorithme du traitement pharmacologique de la dépression



IV Facteurs à considérer pour choisir entre la substitution d'antidépresseur ou l'ajout d'un autre médicament lors d'une réponse partielle ou d'une absence de réponse à un traitement

Substitution d'antidépresseur	Ajout d'un agent
Premier essai d'antidépresseur	≥ 2 traitements antidépresseurs tentés
Intolérance au traitement initial	Traitement initial bien toléré
Non-réponse au traitement initial (<25 % d'amélioration)	Réponse partielle au traitement initial (>25 % amélioration)
Dépression moins sévère et moins d'atteinte fonctionnelle	Symptômes résiduels ou effets secondaires spécifiques pouvant être ciblés
Patient préfère changer d'antidépresseur	Dépression plus sévère et atteinte fonctionnelle importante
	Patient préfère l'ajout d'un autre médicament

Adapté du CANMAT 2016¹¹

l'hypotension orthostatique et le gain de poids. Le tranylcypromine cause surtout de l'insomnie, tandis que la phénelzine cause principalement de la sédation. L'effet indésirable le plus grave est la crise hypertensive, qui peut survenir lorsque le patient consomme des aliments contenant de la tyramine (p. ex., charcuteries, certains fromages). Il est donc important d'adresser le patient à une nutritionniste afin d'instaurer des restrictions alimentaires. Cette interaction est moins probable avec le moclobémide qu'avec les autres IMAO. Toutefois, le même effet indésirable peut survenir lorsqu'un des trois IMAO est associé à certains médicaments, dont les décongestionnants et les stimulants. L'association des IMAO avec les autres antidépresseurs et certains médicaments pour la douleur, tels que le tramadol et la mépéridine, augmente le risque de syndrome sérotoninergique. Des interactions pharmacocinétiques sont aussi possibles, puisque le tranylcypromine inhibe le CYP2C19 et que le moclobémide inhibe le CYP2C19, le CYP2D6 et le CYP1A2^{6,30}.

Quétiapine XR

La quétiapine XR a obtenu l'indication de Santé Canada pour le traitement du TDC. Cet antipsychotique de deuxième génération a un effet antidépresseur par le blocage des récepteurs 5-HT_{2C} et 5-HT_{2A}, son effet agoniste partiel du 5-HT_{1A} et l'inhibition du recaptage de la noradrénaline par son métabolite, la norquétiapine. Plusieurs études démontrent son efficacité en monothérapie dans le traitement du TDC sans symptômes psychotiques^{6,30}. Ce médicament peut causer des effets métaboliques tels

que la prise de poids et la résistance à l'insuline, de même que des effets anticholinergiques. Il est métabolisé par le CYP3A4.

Les posologies recommandées pour les différents antidépresseurs figurent au **tableau II**. On y retrouve aussi leur statut de remboursement par le Régime public d'assurance médicaments du Québec (RPAMQ).

Adjuvants

Le lithium est l'adjuvant classique aux traitements antidépresseurs depuis des dizaines d'années. Des méta-analyses portant sur plus de 250 patients ont démontré son efficacité par rapport au placebo en raison de son effet potentialisant des ISRS et des ATC^{35,36}. L'amélioration est habituellement rapide, soit en quelques jours seulement. Le lithium exige un suivi plus étroit et le risque d'effets indésirables et d'interactions est à prendre en considération. Il est suggéré de viser une concentration sérique de 0,5 mmol/L, soit une valeur plus basse que dans la maladie affective bipolaire⁶.

Plusieurs antipsychotiques de deuxième et troisième génération sont utilisés en traitement d'appoint du TDC, même en l'absence de symptômes psychotiques. L'efficacité de l'aripiprazole, de l'olanzapine, de la quétiapine et de la rispéridone a été démontrée dans une méta-analyse regroupant plus de 4 000 patients. Toutefois, ces derniers présentaient davantage d'effets indésirables^{37,38}. Au Canada, l'aripiprazole est approuvé comme traitement adjuvant du TDC. La ziprasidone peut aussi être envisagée, mais les données sont plus limitées. Les doses d'antipsychotiques utilisées en potentialisation sont habituellement moins élevées que dans le traitement de la manie ou de la schizophrénie. Les effets indésirables de ces médicaments sont à considérer si cette option est choisie, en particulier le gain de poids, le risque de syndrome métabolique et les réactions extrapyramidales.

La triiodothyronine (T3) est un adjuvant dont les données d'efficacité sont établies avec les ATC. Les données avec les ISRS se font plus rares, ce qui limite son utilisation actuelle. La T3 peut être utilisée indépendamment du statut thyroïdien du patient, mais il est suggéré de suivre étroitement l'apparition des signes et des symptômes de l'hyperthyroïdie. La dose recommandée est habituellement de 25 à 50 ug par jour^{6,30}.

Des stimulants, tels que le modafinil, le méthylphénidate ou la lisdexamfétamine, n'ont pas d'effets directs sur l'évolution du TDC, mais ils sont efficaces pour traiter les symptômes résiduels de fatigue et d'apathie¹¹. D'autres stratégies, comme la buspironne et le pindolol, ont été évaluées chez les patients avec une réponse partielle ou une absence de réponse à un traitement de première intention, mais les données sont peu nombreuses et souvent contradictoires⁶.

V Combinaisons d'antidépresseurs utilisées si réponse partielle ou non-réponse au traitement^{6,11,15,41}

Combinaisons	Commentaires
ISRS + bupropion	■ Mécanismes d'action complémentaires ■ Diminution des effets indésirables sexuels associés aux ISRS ■ Ajout du bupropion peut aggraver l'insomnie si déjà présente
ISRS + mirtazapine	■ Mécanismes d'action complémentaires ■ Amélioration du sommeil ■ Diminution des effets indésirables sexuels associés aux ISRS ■ Gain de poids plus important
ISRS + ATC	■ Utilisation d'une amine secondaire (désipramine et nortriptyline) qui inhibe principalement le recaptage de la noradrénaline pour obtenir un mécanisme d'action complémentaire ■ Petite dose d'ATC serait suffisante ■ Risque plus élevé d'effets indésirables
venlafaxine + bupropion	■ Mécanismes d'action complémentaires et effets additifs sur la noradrénaline ■ Augmenter les doses graduellement afin d'éviter les effets indésirables (p. ex., agitation et anxiété) ■ Surveiller la pression artérielle et le pouls ■ Diminution des effets indésirables sexuels associés à la venlafaxine
venlafaxine + mirtazapine	■ Mécanismes d'action complémentaires et effets additifs sur les neurotransmetteurs ■ Permet d'atteindre une dose plus élevée de venlafaxine, car la mirtazapine bloque les effets indésirables de l'IRSN
Antidépresseur + trazodone	■ Amélioration du sommeil si utilisation de la trazodone à petite dose ■ Combinaison possible avec tous les antidépresseurs, mais il est préférable d'éviter l'association avec les IMAO irréversibles

Produits de santé naturels

Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) est une plante dont l'efficacité a été démontrée dans le traitement des symptômes dépressifs légers à modérés³⁹. Son mécanisme d'action précis est inconnu, mais l'hypothèse proposée est une augmentation de la sérotonine et de la dopamine. Les données sont insuffisantes pour soutenir son utilisation à long terme. Les préparations disponibles sont souvent variables et la dose

n'est pas standardisée. Ce produit induit le CYP3A4 et a donc un fort potentiel de causer des interactions avec les autres médicaments, dont la réduction de l'efficacité de certains anovulants¹⁰.

Les acides gras oméga-3 présents dans les huiles de poisson ont aussi démontré un effet léger à modéré sur les symptômes dépressifs en association avec les antidépresseurs. Les doses requises sont toutefois inconnues et ils peuvent causer des effets indésirables, tels que la dyspepsie et une augmentation du risque de saignements^{6,40}.

Principes de la pharmacothérapie

La pharmacothérapie du TDC peut se diviser en deux étapes, soit le traitement de la phase aiguë et celui de la phase de maintien. Le traitement de la phase aiguë a pour but d'atteindre une rémission des symptômes dépressifs et d'améliorer le fonctionnement du patient^{10,11}. L'objectif du traitement de maintien est de prévenir un nouvel épisode dépressif, de retourner au fonctionnement initial et de maintenir une bonne qualité de vie.

Plusieurs termes sont utilisés pour décrire l'évolution de la maladie avec un traitement pharmacologique. La réponse est décrite comme une amélioration d'au moins 50 % des symptômes dépressifs, tandis que la rémission est l'absence de symptômes dépressifs ou un score normal sur une échelle clinique. Le patient peut voir l'amélioration de certains symptômes une semaine après le début du traitement, mais la majorité des bénéfices associés aux antidépresseurs sont habituellement observés en deux à quatre semaines⁶.

Choisir un antidépresseur

Les traitements recommandés en première intention sont les ISRS, la venlafaxine, la desvenlafaxine, la duloxétine, le bupropion, la mirtazapine et la vortioxétine. Le médicament doit être choisi en fonction des symptômes de la maladie, des comorbidités du patient, du profil de tolérabilité, de la réponse antérieure, des interactions potentielles, du coût du médicament et des préférences du patient. Des méta-analyses ont démontré que certains antidépresseurs de première intention ont une efficacité légèrement supérieure à celle des autres agents recommandés. Les molécules qui ressortent sont l'escitalopram, la mirtazapine, la sertraline et la venlafaxine¹¹.

En deuxième intention, on retrouve le lévomitilnacipran, la vilazodone et la quétiapine XR en monothérapie, et ce, en raison du manque d'études comparatives avec les autres antidépresseurs et du peu de données en prévention des rechutes. Les antidépresseurs tricycliques et la trazodone sont aussi des options de deuxième intention

en raison de leur profil d'effets indésirables défavorable. Le moclobémide se situe au même niveau d'intention puisqu'il a un potentiel d'interactions médicamenteuses important¹¹.

Enfin, les IMAO autres que le moclobémide se positionnent en troisième intention en raison de leurs nombreux effets indésirables et des interactions avec la nourriture et les autres médicaments¹¹.

Réponse partielle ou non-réponse

Si la réponse attendue n'est pas obtenue, il est primordial d'évaluer la présence de comorbidités, l'abus de substances, la validité du diagnostic, les effets indésirables, l'adhésion au traitement ainsi que les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques pouvant être en cause. Il faut aussi s'assurer que le médicament est à la dose optimale. Si les symptômes persistent après deux à quatre semaines de traitement, les stratégies possibles incluent le changement en faveur d'un autre médicament de première intention ou l'ajout d'un autre médicament. Un algorithme est présenté à la **figure III**. Une substitution d'antidépresseur permet de minimiser la polypharmacie et de diminuer le risque d'interactions ou d'effets indésirables. Cette option est moins coûteuse et permet une meilleure adhésion. L'ajout d'un second agent comporte l'avantage d'éviter de perdre l'efficacité partielle apportée par le premier agent. Les facteurs à considérer lors de la prise de décision entre substituer l'antidépresseur ou ajouter un agent sont listés au **tableau IV**.

La potentialisation fait référence à l'ajout d'un médicament adjuvant qui n'est pas une molécule de la classe des antidépresseurs, tandis que la combinaison est décrite comme l'ajout d'un second antidépresseur au premier. L'utilisation de ces termes n'est plus recommandée puisqu'un médicament n'étant pas considéré comme un antidépresseur peut être utilisé en monothérapie pour traiter le TDC (p. ex., la quétiapine XR)¹¹. Si un médicament est ajouté, les lignes directrices canadiennes recommandent l'ajout d'aripiprazole, de rispéridone ou de quétiapine XR en première intention. En deuxième intention, l'ajout de bupropion, lithium, mirtazapine, modafinil, olanzapine ou triiodothyronine est recommandé. Enfin, les choix listés en troisième intention comprennent l'ajout de ziprasidone, d'un antidépresseur tricyclique, de méthylphénidate, de lisdexamfétamine ou d'autres antidépresseurs¹¹. Ces suggestions sont basées sur des études d'efficacité et de tolérabilité des différentes associations de médicaments.

Les combinaisons utiles de deux antidépresseurs qui sont prescrites en clinique sont illustrées au **tableau V**. Des données appuient même l'utilisation d'une combinaison d'antidépresseurs dès le départ si le TDC est sévère ou à risque suicidaire élevé.

Toutefois, les études à ce sujet sont contradictoires et les lignes directrices canadiennes ne soutiennent pas l'utilisation d'une combinaison d'antidépresseurs comme traitement initial^{11,41-43}.

Quelle est la place des nouveaux traitements ?

Plusieurs nouvelles molécules ont été approuvées par Santé Canada pour le traitement du TDC, dont la desvenlafaxine, le lévomilnacipran, la vilazodone et la vortioxétine. Tel que mentionné ci-haut, les lignes directrices canadiennes du traitement pharmacologique du TDC, récemment publiées en 2016, recommandent la prise de desvenlafaxine et de vortioxétine en première intention de traitement, et celle de la vilazodone et du lévomilnacipran en deuxième intention.

En théorie, le lévomilnacipran a un avantage par son effet plus important sur la noradrénaline que les autres IRSN, mais l'impact clinique n'a pas été démontré. Dans une méta-analyse étudiant les effets cognitifs des antidépresseurs, la vortioxétine a un effet supérieur pour certains paramètres, dont le contrôle exécutif. Cette étude comporte toutefois des limites, dont la petite taille d'échantillon et l'hétérogénéité élevée de la population⁴⁴. La vortioxétine et la vilazodone semblent avoir peu d'impact sur la fonction sexuelle, le poids et l'intervalle QT, ce qui pourrait favoriser leur utilisation dans certaines situations.

Compte tenu de leur accès restreint vu le non-remboursement par la RPAMQ, l'expérience provinciale avec ces médicaments est limitée et il est difficile de comparer leur impact clinique à celui d'autres options de traitement moins dispendieuses recommandées pour le même niveau d'intention.

Passage d'un antidépresseur à un autre

La substitution d'un antidépresseur à un autre doit être faite prudemment, en tenant compte des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments impliqués, de même que des caractéristiques du patient et du contexte clinique. Dans la plupart des cas, il est suggéré de diminuer le premier médicament sur une période d'une à deux semaines et d'introduire graduellement le nouveau médicament en simultané. Il existe toutefois quelques exceptions. Par exemple, si un IMAO est impliqué, il faut alors procéder au sevrage complet du premier médicament et attendre deux semaines avant d'introduire le deuxième. Le temps à respecter peut être de plus de deux semaines si la molécule à retirer comporte une longue demi-vie (p. ex., fluoxétine)^{6,23}.

Durée et cessation du traitement

Le moment et la méthode de cessation d'un traitement antidépresseur ne sont pas clairement étudiés. Il faut considérer le risque de récurrence, la fréquence et la gravité

des épisodes antérieurs, la persistance des symptômes dépressifs après la rémission, la présence de comorbidités et les préférences du patient. Une fois la rémission atteinte, il est suggéré de poursuivre la médication pour une durée de six à neuf mois. Un traitement de deux ans ou à plus long terme doit être envisagé pour les épisodes récurrents ou fréquents, sévères, chroniques, avec présence de comorbidités psychiatriques ou physiques, avec symptômes résiduels, ou pour les épisodes difficiles à traiter¹¹. Lors de l'arrêt d'un traitement, le médicament doit être retiré graduellement au minimum sur quelques semaines. La diminution graduelle de la dose permet de détecter la récurrence des symptômes et de faciliter un retour au traitement initial au besoin. De plus, elle diminue les risques de présenter des symptômes de retrait, particulièrement pour les médicaments ayant une courte demi-vie, comme la paroxétine et la venlafaxine. Pour les médicaments avec une longue demi-vie, comme la fluoxétine et la vortioxétine, les symptômes de retrait sont moindres. Ces derniers ressemblent aux symptômes pseudogrippaux, tels que les nausées, les maux de tête, la sensation de tête légère, les frissons et les douleurs musculaires. Ils peuvent aussi inclure les cauchemars, l'anxiété, l'irritabilité et l'insomnie⁶.

Évaluation de l'efficacité

Les échelles validées pour la mesure des symptômes dépressifs aident à évaluer l'efficacité des traitements pharmacologiques, mais elles sont sous-utilisées en pratique. L'échelle Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) contient 17 items qui sont évaluées par le clinicien. L'avantage de cette échelle est la considération des malaises somatiques et des symptômes anxieux. D'autres versions de cette échelle existent et le nombre de données peut varier. L'échelle Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) est aussi complétée par le clinicien et a l'avantage d'être plus courte, comptant 10 items. Cette échelle serait plus sensible à la réponse au traitement que l'échelle HAM-D. Par contre, elle ne tient pas compte des éléments somatiques. Il existe aussi des questionnaires remplis par le patient, comme le Patient Health Questionnaire (PHQ-9), facile à utiliser, ne nécessitant que peu de temps à remplir et dont les questions sont arrimées aux critères du DSM^{6,30}.

Gestion des effets indésirables

Les effets indésirables spécifiques des antidépresseurs sont reliés à la classe de médicament utilisée et précisés dans les sections précédentes. En général, ils sont relativement faciles à gérer, mais ils peuvent affecter l'adhésion au traitement de façon importante. En présence d'anxiété, il est suggéré d'entreprendre le traitement à une faible dose, puis d'augmenter graduellement selon la tolérance. En présence d'insomnie ou

de sédation, l'ajustement du moment de la prise est conseillé. Déplacer la dose au coucher en cas de maux de tête peut d'ailleurs aider. Prendre le médicament avec de la nourriture permet de réduire les nausées, surtout présentes en début de traitement^{6,11,30}. Les effets indésirables sexuels sont fréquents avec les antidépresseurs. Les manifestations sont décrites comme une diminution de la libido et une éjaculation retardée. Dans la classe des ISRS, l'escitalopram et la paroxétine seraient davantage en cause¹¹. Il est suggéré de diminuer la dose, si possible. Une combinaison ou une substitution en faveur du bupropion ou de la mirtazapine peut s'avérer efficace. La vortioxétine et la vilazodone sont aussi moins à risque de causer cet effet indésirable^{6,11,30}.

Le syndrome sérotoninergique est une manifestation rare et dangereuse du système nerveux autonome regroupant une gamme de symptômes, dont l'agitation, la tachycardie, la tension artérielle labile, l'hyperthermie, l'hyperréflexie, les troubles de la coordination et les hallucinations. Ce syndrome peut survenir en présence de l'association d'un médicament qui augmente les taux de sérotonine avec un médicament qui diminue son métabolisme (p. ex., IMAO)⁶. Il convient d'adresser le patient à un médecin et de cesser l'agent en cause si un syndrome sérotoninergique est suspecté.

Suicidalité

Les idées suicidaires et les tentatives de suicide sont des conséquences importantes associées au TDC. En 2004, Santé Canada a émis un avis indiquant des changements comportementaux et/ou émotifs pouvant être associés aux antidépresseurs. Ces changements augmenteraient le risque de poser des gestes autodestructeurs ou de faire du mal à autrui. Les études disponibles à ce jour rapportent des résultats divergents à ce sujet. Une revue systématique regroupant plus de 200 000 patients atteints d'un trouble dépressif modéré à sévère a démontré que l'exposition aux ISRS réduisait le risque de suicide et de tentative de suicide chez les adultes et les personnes âgées. Toutefois, chez les adolescents cités dans ces études, le risque de suicide était augmenté, mais selon les auteurs, il s'agissait peut-être d'un échantillon de patients particulièrement à haut risque de suicide. La prudence est de mise donc, et un suivi étroit est recommandé lorsque des antidépresseurs sont prescrits dans ce groupe d'âge^{11,45}.

Populations spéciales

Personnes âgées

En gériatrie, le TDC se manifeste parfois par des symptômes atypiques, comme des changements au niveau cognitif, une diminution de l'appétit et des plaintes somatiques. La tristesse est rarement au premier plan. La prévalence est de 25 % chez les patients de 60 ans et plus, et de 42 % en centre d'hébergement de longue durée⁶. Dans

cette population, il est possible que le temps requis avant de constater la réponse soit plus long, comparativement aux patients plus jeunes. Il est donc fortement suggéré de considérer la thérapie de maintien. Avant d'amorcer un traitement, les altérations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques associées aux changements physiologiques chez les patients âgés doivent être considérées. La monothérapie est souvent favorisée afin d'éviter une polypharmacie. Généralement, les ISRS sont préférés aux autres classes d'antidépresseurs en raison de leur bonne tolérabilité et du potentiel d'interaction limité, mais il faut tout de même débiter à une plus petite dose. L'hyponatrémie secondaire aux ISRS serait plus fréquente chez les patients âgés. Certains agents de cette classe sont à éviter, comme la paroxétine en raison de ses effets anticholinergiques et la fluoxétine à cause de sa longue demi-vie. Les ISRS recommandés en premier recours sont le citalopram, l'escitalopram et la sertraline. D'autres antidépresseurs, tels que le bupropion, la mirtazapine et la venlafaxine, semblent également sécuritaires dans cette population⁶.

Grossesse et allaitement

Environ 10 % à 15 % des femmes enceintes seraient atteintes d'un TDC⁴⁶. Un épisode non traité est associé à des issues négatives durant la grossesse, telles qu'une mauvaise alimentation, une entrave au suivi prénatal et à la préparation pour l'arrivée du nourrisson, une menace de travail prématuré et un passage transplacentaire de cortisol plus important. La dépression non traitée augmente aussi le risque d'exposition à des substances comme le tabac, l'alcool et les drogues⁴⁷. Si les symptômes sont légers à modérés, la psychothérapie devrait être envisagée. La pharmacothérapie est habituellement recommandée pour le TDC modéré à sévère ou si le TDC est récurrent. Il est suggéré de favoriser un seul agent et la plus petite dose efficace.

Lorsqu'un traitement est instauré durant la grossesse, les ISRS, principalement le citalopram, l'escitalopram et la sertraline, sont habituellement recommandés en première ligne¹¹. La paroxétine n'est pas un traitement de premier recours en raison de l'association dans certaines études entre sa prise au premier trimestre et un risque accru de malformations cardiaques⁴⁷. Il existe une controverse sur l'utilisation des ISRS durant la grossesse et le risque d'avoir un enfant autiste. Les données publiées à ce sujet sont divergentes et les élévations de risque observées dans les études sont souvent non significatives après l'ajustement de variables confondantes, dont, particulièrement, la condition maternelle. Certains bébés exposés *in utero* au troisième trimestre auront des effets indésirables transitoires touchant principalement le système respiratoire et neurologique.⁴⁷ Ainsi, il est recommandé de comparer les risques et les bénéfices à utiliser un ISRS, mais aussi les risques à ne pas traiter la condition mater-

nelle. D'autres antidépresseurs peuvent être envisagés chez certaines patientes en fonction de leurs données d'innocuité durant la grossesse, de leur état et des essais thérapeutiques antérieurs.

Si un traitement antidépresseur doit être entrepris durant l'allaitement, il est recommandé d'utiliser la sertraline puisque son passage dans le lait maternel est très faible. L'escitalopram et le citalopram sont d'autres exemples d'options de premier recours peu susceptibles de causer des effets indésirables chez le nourrisson^{11,47}.

Conseils généraux à fournir au patient lors de la remise d'un antidépresseur

- L'information sur les antidépresseurs doit être fournie verbalement, mais aussi par la remise d'un document écrit.
- Il est important de rappeler l'importance de prendre le médicament de façon régulière et, surtout, de ne pas cesser le médicament brusquement, afin d'éviter les symptômes de retrait et le retour des symptômes dépressifs.
- L'antidépresseur apporte habituellement un début d'efficacité en une à deux semaines, mais il se peut que certains bénéfices apparaissent jusqu'à huit semaines après le début du traitement.
- Les effets indésirables doivent être mentionnés au patient. Il est important de préciser qu'ils peuvent parfois apparaître avant que le médicament se montre efficace, mais qu'ils sont habituellement transitoires. Il convient d'expliquer au patient comment gérer les effets indésirables si ceux-ci se présentent.
- Le patient doit être informé des interactions potentielles avec le traitement.

Conclusion

Au cours des dernières années, l'arsenal thérapeutique du TDC s'est élargi avec l'arrivée de nouveaux médicaments. La pharmacothérapie du TDC est un vaste domaine dans lequel le pharmacien a un rôle important à jouer et il peut faire la différence lorsqu'il s'agit de trouver un traitement individualisé propre à chaque patient. Il est l'expert dans la gestion des effets indésirables et des interactions médicamenteuses, et un professionnel de la santé indispensable pour informer le patient et favoriser son adhésion aux traitements médicamenteux. ■

Références

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

1. Légaré N. Mise à jour sur le traitement pharmacologique de la dépression majeure. *Québec Pharmacie*. 2008; 55(6): 21-8.
2. **American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5^e édition. Washington, DC ; American Psychiatric Association; 2013: 85-103.**
3. Organisation mondiale de la santé (OMS). La dépression. [En ligne. Page consultée le 8 août 2016.] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/fr/>
4. Institut de la statistique du Québec. Portrait sur la santé mentale des Québécois. Québec 2012 [En ligne. Page consultée le 8 août 2016.] <http://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/sante/etat-sante/mentale/portrait-sante-mentale.pdf>
5. Pedersen CB, Mors O, Bertelsen A, et coll. A comprehensive nationwide study of the incidence rate and lifetime risk for treated mental disorders. *JAMA Psychiatry* 2014; 71(5): 573-81.
6. **Mascarenas CA. Depression. Dans : College of Psychiatric & Neurologic Pharmacists. Psychiatric Pharmacotherapy Review Course. 2014-2015.**
7. Institut national de la santé publique du Québec (INSPQ). La mortalité par suicide au Québec : 1981 à 2013 – Mise à jour 2016. 2016 [En ligne. Page consultée le 21 août 2016.] http://www.aqps.info/media/documents/Portrait_statistique2016_suicide_Quebec_INSPQ.pdf
8. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, et coll. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: Findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS Med*. 2013; 10(11): e1001547.
9. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et coll. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163(11): 1905.
10. Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, et coll. Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *Journal of Affective Disorders* 2009; 117: S26-43.
11. **Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, et coll. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016. Clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. Pharmacological treatments. Can J Psychiatry. 2016; 61(9): 540-60.**
12. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: Review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2000; 157(10): 1552-62.
13. Kendler KS, Gatz M, Gardner CO, Pederson NL. A Swedish national twin study of lifetime major depression. *Am J Psychiatry* 2006; 163(1): 109-14.
14. Nutt DJ, Baldwin DS, Clayton AH, et coll. Consensus statement and research needs: The role of dopamine and norepinephrine in depression and antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(6): 46-9.
15. **Stahl SM, Muntner N. Stahl Essential Psychopharmacology. 4e édition. Cambridge: Cambridge University Press 2013.**
16. Schlaak JF, Trippler M, Hoyo-Becerra C, et coll. Selective hyper-responsiveness of the interferon system in major depressive disorders and depression induced by interferon therapy. *PLoS One*. 2012; 7(6): e38668.
17. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Suicidal behavior and severe neuropsychiatric disorders following glucocorticoid therapy in primary care. *Am J Psychiatry* 2012; 169(5): 491-7.

18. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
19. Beck JS. *Cognitive behavior therapy: Basics and beyond*. 2^e édition. New York : The Guilford Press. 2011: 2-10.
20. Bleiberg KL, Markowitz JC. *Interpersonal psychotherapy for depression*. Dans : Barlow DH. *Clinical handbook of psychological disorders: A step-by-step treatment manual*. New York: The Guilford Press 2008: 306-27.
21. Bond M. *Psychodynamic psychotherapy in the treatment of mood disorders*. *Current Opinion in Psychiatry*. 2006; 19(1): 40-3.
22. American Psychiatric Association. *Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder*. 3^e édition. American Psychiatric Association; 2010: 15-77.
23. Anonyme. *Rx Vigilance, [cédérom]*. Repentigny : Vigilance Santé Inc. Version juillet 2016.
24. *Monographies des médicaments*. Dans : L'Association des pharmaciens du Canada. e-CPS. Ottawa : Association des pharmaciens du Canada; 2014 [En ligne. Page consultée en septembre 2016.] <http://www.e-therapeutics.ca/>
25. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et coll. *Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: A multiple-treatments meta-analysis*. *Lancet*. 2009; 373(9665): 746-58.
26. Asnis GM, Henderson MA. *Levomilnacipran for the treatment of major depressive disorder: A review*. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015; 11: 125-35.
27. Debonnel G, Saint-André E, Hébert C, et coll. *Differential physiological effects of a low dose and high doses of venlafaxine in major depression*. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007; 10(1): 51-61.
28. Montgomery SA, Gommol CP, Chen C, et coll. *Efficacy of levomilnacipran extended-release in major depressive disorder: Pooled analysis of 5 double-blind, placebo controlled trials*. *CNS Spectr*. 2015; 20: 148-56.
29. Shiovitz T, Greenberg WM, Chen C, et coll. *A randomized double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of levomilnacipran ER 40-120mg/day for prevention of relapse in patients with major depressive disorder*. *Innov Clin Neurosci*. 2014; 11: 10-22.
30. **Tourjman SV, Filteau MJ, Leblanc J. Antidépresseurs. Dans : Lalonde P., Pinard GF. *Psychiatrie Clinique : Approche bio-psycho-sociale tome II*. 4^e édition. 2016.**
31. Sanchez C, Asin KE, Artigas F. *Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: Review of preclinical and clinical data*. *Pharmacol Ther*. 2015; 145: 43-57.
32. Llorca PM, Lançon C, Brignone M, et coll. *Relative efficacy and tolerability of vortioxetine versus selected antidepressants by indirect comparisons of similar clinical studies*. *Curr Med Res Opin*. 2014; 30(12): 2589-606.
33. Hellerstein DJ, Flaxer J. *Vilazodone for the treatment of major depressive disorder: an evidence-based review of its place in therapy*. *DovePress*. 2015; 10: 49-62.
34. Citrome L. *Vilazodone, levomilnacipran and vortioxetine for major depressive disorder: the 15-min challenge to sort these agents out*. *Int J Clin Pract*. 2015; 62(2): 151-5.
35. Bauer M, Dopfmer S. *Lithium augmentation in treatment-resistant depression: Meta-analysis of placebo-controlled studies*. *J Clin Psychopharmacol*. 2002; 53: 111-22.
36. Crossley NA, Bauer M. *Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: Two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials*. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68(9): 935-40.

37. Zhou X, Keitner GI, Qin B, et coll. Atypical antipsychotic augmentation for treatment-resistant depression: A systematic review and network meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015; 18(11): pyv060.
38. Nelson JC, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: A meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry* 2009; 166(9): 980-91.
39. Linde K, Berner MM, Kriston L. St John's wort for major depression. *Cochrane Database Sys Rev* 2008; CD000448.
40. Freeman MP, Hibbeln JR, Wisner KL, et coll. Omega-3 fatty acids: Evidence basis for treatment and future research in psychiatry. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1954-67.
41. Blier P, Ward HE, Tremblay P, et coll. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: A double-blind study. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 281-8.
42. Rush AJ. Distinguishing functional from syndromal recovery: Implication for clinical care and research. *J Clin Psychiatry*. 2011; 168(7): 689-701.
43. Zisook S, Lesser IM, Lebowitz B, et coll. Effect of antidepressant medication treatment on suicidal ideation and behavior in a randomized trial: An exploratory report from the Combining Medications to Enhance Depression Outcomes Study. *J Clin Psychiatry* 2011; 72(10): 1322-32.
44. Rosenblat JD, Kakar R, McIntyre RS. The cognitive effects of antidepressants in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015; 19(2): pyv082.
45. Barbui C, Esposito E, Cipriani A. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of suicide: A systematic review of observational studies. *CMAJ*. 2009; 180: 291-7.
46. O'Hara MW, Wisner KL. Perinatal mental illness: Definition, description and aetiology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014; 28(1): 3-12.
47. Martin B, St-André M. Dépression et trouble anxieux. Dans : Ferreira E, Martin B, Morin C. Grossesse et allaitement : guide thérapeutique. 2^e édition. Montréal : Éditions du CHU Sainte-Justine; 2013 : 1017-42.

4. Parmi les énoncés suivants, lequel est faux ?

- A. Le premier épisode dépressif peut se manifester à n'importe quel âge.
- B. Un prodrome précède toujours un épisode dépressif.
- C. Les périodes de rémission d'un trouble dépressif récurrent sont plus longues au début de la maladie.
- D. Un épisode dépressif non traité peut durer jusqu'à plus de six mois.
- E. Environ les deux tiers des patients n'atteindront pas la rémission après un premier traitement antidépresseur.

5. Parmi les antidépresseurs suivants, lequel est un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et un agoniste partiel du récepteur 5-HT_{1A} ?

- A. Lévomilnacipran
- B. Mirtazapine
- C. Vortioxétine
- D. Trazodone
- E. Vilazodone

6. Parmi les antidépresseurs suivants, lequel cause le moins de dysfonctions sexuelles ?

- A. Bupropion
- B. Venlafaxine
- C. Escitalopram
- D. Lévomilnacipran
- E. Moclobémide

7. Parmi les énoncés suivants, lequel est vrai par rapport au traitement pharmacologique du trouble dépressif caractérisé ?

- A. Le lithium en monothérapie est indiqué en deuxième intention de traitement.
- B. La clozapine, un antipsychotique de deuxième génération, est indiquée comme adjuvant à un antidépresseur en deuxième intention de traitement.
- C. La quétiapine XR en monothérapie est indiquée en deuxième intention de traitement.
- D. L'aripiprazole en monothérapie est indiqué en deuxième intention de traitement.
- E. La buspirone est indiquée comme adjuvant à un antidépresseur en deuxième intention de traitement.

8. Parmi les traitements suivants, lequel serait le meilleur choix pour un patient de 79 ans ?

- A. Citalopram 40 mg die
- B. Imipramine 75 mg die
- C. Paroxétine 20 mg die
- D. Sertraline 50 mg die
- E. Trazodone 150 mg hs

Texte rédigé par **Audrey Vachon**, B. Pharm., M.Sc., Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ-UL), et **Louis-Etienne Marchand**, B. Pharm., M.Sc., Hôtel-Dieu-de-Lévis (CISSS-CA)

Révision : Jean Bournival, B. Pharm., M.Sc., Hôtel-Dieu-de-Lévis (CISSS-CA)

Les auteurs pratiquent à la clinique d'insuffisance cardiaque de leurs milieux respectifs.

Par ailleurs, ils ont reçu des honoraires de la compagnie Novartis à titre de consultants.

M. Bournival a reçu des honoraires de la compagnie Novartis à titre de consultant.

Texte original soumis le 4 mai 2016.

Texte final remis le 23 septembre 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.

Le sacubitril/valsartan (Entresto^{MD})

Introduction

Le sacubitril/valsartan (Entresto^{MD}) est un traitement composé d'un inhibiteur de la néprilysine et d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA). Ce médicament, mis au point originalement sous le nom de LCZ696 par la compagnie Novartis, a été approuvé par Santé Canada en octobre 2015 pour le traitement de

Objectifs d'apprentissage



1. Connaître les principales caractéristiques pharmacologiques du sacubitril/valsartan.
2. Définir la place du sacubitril/valsartan dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.
3. Décrire les précautions entourant l'instauration du traitement par le sacubitril/valsartan et son suivi.

l'insuffisance cardiaque (IC) avec fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) abaissée. Il est offert sur le marché canadien depuis novembre 2015.

On estime que 500 000 personnes au pays vivent avec une IC et que 50 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année¹. Durant les 30 dernières années, plusieurs interventions ont amélioré le taux de survie de cette maladie, mais la mortalité à cinq ans demeure autour de 50 %^{2,3}. L'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou les ARA et l'utilisation des bêta-bloquants et des antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes (ARM) ont largement contribué à diminuer la mortalité^{2,3}. Toutefois, la dernière décennie s'est révélée pauvre en nouveautés pharmacothérapeutiques dans le traitement de l'IC jusqu'à la publication, en août 2014, de l'étude PARADIGM-HF. Cette dernière comparait le sacubitril/valsartan à l'énalapril chez des patients atteints d'IC avec FEVG abaissée sous traitement pharmacologique optimal (i.e. bêta-bloquant et IECA ou ARA)⁴. Elle a été interrompue prématurément en raison des effets sur la mortalité cardiovasculaire et sur les hospitalisations pour IC. Ces résultats ont soulevé beaucoup d'enthousiasme dans la communauté scientifique et ont contribué à accélérer la commercialisation du sacubitril/valsartan.

Pharmacologie et mécanisme d'action

Le sacubitril/valsartan procure à la fois une inhibition de la néprilysine et un blocage des récepteurs de l'angiotensine II. Le valsartan et le sacubitril sont présents dans un ratio molaire de 1:1^{5,6,7}. Le sacubitril est un promédicament rapidement métabolisé par des estérases non spécifiques en inhibiteur actif de la néprilysine, le LBQ657^{3,5,6,7}.

En raison de leurs impacts positifs sur les systèmes cardiovasculaire et rénal, les peptides natriurétiques (PN) représentent une cible thérapeutique particulièrement intéressante dans le traitement de l'IC et de l'hypertension^{3,5,8}. En se liant à leurs récepteurs spécifiques, les peptides natriurétiques de type A (ANP) et de type B (BNP) entraînent une vasodilatation, une natriurèse, de même qu'une inhibition du SRAA, de la vasopressine et de l'endothéline^{3,5,9}. La principale enzyme responsable de la dégradation de ces PN est la néprilysine, aussi connue sous le nom d'« endopeptidase neutre », à l'origine de l'hydrolyse de l'angiotensine II ainsi que de la bradykinine^{3,5,8,9}. En combinant un inhibiteur de la néprilysine à un ARA, le sacubitril/valsartan potentialise la voie des PN tout en supprimant adéquatement le SRAA. L'utilisation d'un ARA plutôt que d'un IECA dans l'association permet de minimiser le risque d'angioedème lié à l'accumulation de la bradykinine⁵.

	Sacubitril	Valsartan
Biodisponibilité	≥ 60 %	23 %
T _{max}	0,5 h LBQ657 : 3 h	1,5 h
V _d	103 L	75 L
Liaison protéique	Valsartan, sacubitril et LBQ657 fortement liés (94-97 %)	
T _{1/2}	1,4 h LBQ657 : 11,5 h	9,9 h
Métabolisme	Rapidement converti en LBQ657 par des estérases, sans autre métabolisme significatif	Minimal (20 % transformé en métabolite)
Élimination	LBQ657 : 40 % fèces; 60 % urine	83 % fèces; 13 % urine

Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques du sacubitril/valsartan sont résumés au **tableau I**. À la suite de l'administration orale, le sacubitril est rapidement transformé en LBQ657, son métabolite actif^{3,5,8}. La dose biquotidienne de 97,2/102,8 mg (200 mg) de sacubitril/valsartan entraîne une inhibition quasi-complète de la néprilysine^{3,5,7,9}.

L'élimination rénale du sacubitril/valsartan a fait l'objet d'études³. On a comparé la pharmacocinétique chez des volontaires sains avec des patients atteints d'insuffisance rénale après les avoir appariés selon l'âge, le sexe, la race et l'indice de masse corporelle : 8 patients avec insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr 50-80 mL/min]); 16 en insuffisance rénale modérée (ClCr 30-50 mL/min) et 6 avec dysfonction sévère (ClCr < 30 mL/min)³. Après la prise de sacubitril/valsartan 400 mg/jour pendant cinq jours, l'excrétion rénale du LBQ657, qui était de 43,9 % à 50,9 % chez les volontaires sains, demeurait inchangée chez les sujets avec insuffisance rénale légère, mais elle était significativement réduite à 24,3 % et à 13,6 % lorsqu'il y avait insuffisance rénale modérée et sévère, respectivement³. Ces résultats sont corroborés par une augmentation de l'aire sous la courbe (ASC) de 2,1 à 2,7 fois chez les patients atteints d'insuffisance rénale. L'impact clinique de cette augmentation reste à préciser. Pour ce qui est du valsartan, aucun impact de l'insuffisance rénale n'a

II Principales études cliniques portant sur le sacubitril/valsartan

Étude	PARADIGM-HF ⁴	TITRATION ¹⁴ (non publié)
Devis	Étude de phase III, randomisée, à double insu, avec groupes parallèles et contrôle actif	Étude de phase II, randomisée, à double insu, avec groupes parallèles
Durée	Médiane de 27 mois	12 semaines
Critères d'inclusion	■ FEVG < 40 % ■ NYHA II - IV ■ IECA ou ARA à dose au moins équivalente à Énalapril 5 mg BID ■ Bêta-bloquant (sauf C-I) ■ BNP ≥ 150 pg/mL ou NT-proBNP ≥ 600 pg/mL (critère abaissé à 100 pg/mL ou 400 pg/mL si hospitalisation pour IC dans la dernière année)	■ FEVG ≤ 35 % ■ NYHA II - IV ■ Patients hospitalisés ou ambulatoires
Population	■ N = 8 442 Âge moyen : 64 ans, 78 % hommes, FEVG 29 %, 70 % NYHA II, 24 % NYHA III, 60 % CMP ischémique, TAS 122 mmHg, 15 % CDI ± TRC, 94 % bêta-bloquants, 58 % ARM	■ N = 498 Âge moyen : 64 ans, 79 % hommes : 79 %, FEVG 29 %, 71 % NYHA II, 29 % NYHA III, TAS 131 mmHg, 7 % naïfs à IECA/ARA, 95 % bêta-bloquants, 60 % ARM
Traitement	Run-in 5-10 sem. sous énalapril 10 mg BID en simple insu, puis passage au LCZ696 titré ad 200 mg BID. Arrêt du LCZ696 36 h avant randomisation : ■ LCZ696 200 mg BID vs ■ Énalapril 10 mg BID	Run-in 5 jours sous LCZ696 50 mg BID puis randomisation : ■ Titration rapide sur 3 semaines ad LCZ696 200 mg BID vs ■ Titration lente sur 6 semaines ad LCZ696 200 mg BID
Résultats	■ Association mortalité CV et hospitalisation pour IC (21,8 % vs 26,5 %, RR 0,80; p<0,001) ■ Mortalité CV (13,3 % vs 16,5 %; RR 0,80; p<0,001) ■ Mortalité totale (17,0 % vs 19,8 %; RR 0,84; p<0,001).	Issue primaire de sécurité ■ Hypotension (9,7 % vs 8,4 %; p=0,57) ■ IRA (7,3 % vs 7,6 %; p=0,99) ■ Hyperkaliémie (7,7 % vs 4,4 %; p=0,11) ■ Angioedème (0 % vs 0,8 %; p=NS) Issue secondaire : atteinte et maintien de la dose cible : 78 % vs 84 %; p=0,07

ad : jusqu'à; ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine; ARM : antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes; BID : deux fois par jour; CDI : cardiostimulateur défibrillateur implantable; CMP : cardiomyopathie; CV : cardiovasculaire; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche; IC : insuffisance cardiaque; IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; IRA : insuffisance rénale aiguë; LCZ696 : sacubitril/valsartan; NYHA : classe fonctionnelle de la New-York Heart Association; TAS : tension artérielle systolique; TRC : thérapie de resynchronisation cardiaque.

III Effets indésirables dans l'étude PARADIGM-HF⁴

Effet indésirable, n (%)	Sacubitril/ valsartan (n=4187)	Énalapril (n=4212)	p
	n (%)	n (%)	
Hypotension			
Symptomatique	588 (14,0)	388 (9,2)	<0,001
Symptomatique avec TAS < 90 mmHg	112 (2,7)	59 (1,4)	<0,001
Insuffisance rénale (Cr _s ≥ 220 µmol/L)	139 (3,3)	188 (4,5)	0,007
Hyperkaliémie			
K ⁺ > 5,5 mmol/L	674 (16,1)	727 (17,3)	0,15
K ⁺ > 6,0 mmol/L	181 (4,3)	236 (5,6)	0,007
Toux	474 (11,3)	601 (14,3)	<0,001
Angioedème	19 (0,5)	10 (0,2)	0,13

Crs : créatinine sérique; K⁺ : kaliémie; TAS : tension artérielle systolique

été relevé³. Aucun effet significatif du sexe et de l'âge sur la pharmacocinétique du sacubitril/valsartan n'a été noté^{3,6}.

Indications et essais cliniques

Le sacubitril/valsartan est indiqué dans le traitement de l'IC chez les patients de classe fonctionnelle NYHA II et III ayant une FEVG abaissée. Il devrait être combiné au traitement pharmacologique standard de l'IC avec FEVG abaissée (i.e. bêta-bloquant et ARM)¹⁰.

Bien que le sacubitril/valsartan soit aussi étudié en hypertension, il n'est pas approuvé au Canada pour cette indication. Une étude de phase III est actuellement en cours chez les patients avec IC et FEVG préservée, mais pour l'instant, le sacubitril/valsartan n'est pas indiqué chez cette population.

IC avec FEVG abaissée

L'étude PARADIGM-HF est un essai clinique multicentrique de phase III comparant en double aveugle le sacubitril/valsartan à l'énalapril sur un résultat primaire combinant la mortalité cardiovasculaire (CV) et les hospitalisations pour IC (**tableau II**)⁴. Les patients inclus devaient avoir une FEVG < 40 %, une classe fonctionnelle NYHA II-IV, une élévation des BNP ou N-Terminal-proBNP (NT-proBNP) et un traitement médical optimal composé d'un bêta-bloquant, d'un IECA ou ARA à dose équivalente ou supérieure à de l'énalapril 5 mg deux fois par jour et, dans la mesure du possible, d'un ARM. Les principaux critères d'exclusion étaient l'hypotension, l'hyperkaliémie, l'insuffisance rénale chronique (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²) ou un antécédent d'angioedème. Avant la randomisation, les patients passaient par une période ouverte de vérification de la tolérance (« run in ») pouvant durer jusqu'à 10 semaines durant lesquelles ils devaient recevoir et tolérer l'énalapril à 10 mg BID puis le sacubitril/valsartan 97,2/102,8 mg (200 mg) BID (dose maximale).

Au total, 10 521 patients ont effectué la phase de vérification de la tolérance et 8 442 patients ont été randomisés⁴. Après un suivi médian de 27 mois, l'étude a été arrêtée prématurément sur recommandation du comité de surveillance vu la supériorité du sacubitril/valsartan concernant : 1) le résultat combiné de mortalité CV et d'hospitalisation pour IC (21,8 % vs 26,5 %; RR : 0,80; p<0,001); 2) la mortalité CV (13,3 % vs 16,5 %; RR : 0,80; p<0,001); et 3) la mortalité totale (17,0 % vs 19,8 %; RR : 0,84; p<0,001). Aucune différence n'a été observée pour les objectifs secondaires de détérioration de la fonction rénale (RR : 0,86; p=0,28) ni pour l'incidence de fibrillation auriculaire (RR : 0,97; p=0,83). À la fin de l'étude, les doses quotidiennes moyennes de sacubitril/valsartan et d'énalapril étaient respectivement de 375±71 mg et 18,9±3,4 mg.

Le protocole de PARADIGM-HF prévoyait aussi des sous-analyses. L'une d'elles portait sur la progression clinique de l'IC : l'état des patients survivants dans le groupe sacubitril/valsartan a nécessité moins de majoration des diurétiques en externe (RR : 0,84; p=0,003), de visites à l'urgence (RR : 0,66; p=0,001), de séjours hospitaliers (RR : 0,77; p<0,001) et de recours aux inotropes intraveineux (RR : 0,69; p<0,001)¹¹. Une deuxième sous-analyse portant sur les causes de décès indiquait que le sacubitril/valsartan réduit la mort subite (RR : 0,80; p=0,008) et la mort par progression de l'IC (RR : 0,79; p=0,034), soit les deux principales causes de décès en IC. Aucun impact du sacubitril/valsartan n'a été observé sur les autres causes de décès CV (infarctus, AVC), de même que sur les décès non-CV¹². Une troisième sous-analyse indiquait que les bénéfices du sacubitril/valsartan sont maintenus dans les différents groupes d'âge¹³.

Conseils aux patients

- L'Entresto est utilisé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.
- Il doit être pris matin et soir, avec ou sans nourriture.
- En général, on vous recommandera de cesser votre IECA, un autre médicament, 36 heures avant de commencer l'Entresto. Il est important de bien respecter les directives de votre pharmacien ou de votre médecin à ce sujet, il en va de votre sécurité.
- Ce médicament peut causer des effets indésirables. Les plus fréquents sont la diminution de la tension artérielle, l'élévation du potassium dans le sang et l'altération du fonctionnement des reins. Une prise de sang au début du traitement ou lors d'un changement de dose peut être nécessaire pour faire le suivi. Votre médecin pourrait aussi vous demander de prendre votre tension artérielle plus fréquemment.
- Si vous présentez une enflure au niveau des lèvres, de la bouche ou du visage, cessez immédiatement la prise de ce médicament et consultez à l'urgence.
- Si vous êtes enceinte, désirez avoir un enfant ou allaitez, avisez rapidement votre médecin.

L'étude TITRATION a évalué la tolérabilité du sacubitril/valsartan chez les patients recevant initialement une faible dose d'IECA/ARA ou chez ceux qui sont naïfs aux IECA/ARA¹⁴. Au moment de la rédaction de cet article, cette étude n'était disponible que sous forme de présentation scientifique. L'étude TITRATION est un essai clinique multicentrique dans lequel les patients étaient randomisés en double aveugle entre un schéma rapide d'augmentation des doses de sacubitril/valsartan et un schéma plus lent. Les patients inclus devaient avoir une FEVG $\leq 35\%$ et une classe fonctionnelle NYHA II-IV. Tous les patients entreprenaient leur traitement de sacubitril/valsartan à la dose de 24,3/25,7 mg (50 mg) BID, qui croissait jusqu'à la dose cible de 97,2/102,8 mg (200 mg) BID. La titration s'échelonnait sur trois semaines dans le schéma rapide et sur six semaines dans le schéma lent.

Au total, 498 patients ont été randomisés et 429 (86 %) ont complété le suivi de 12 semaines¹⁴. Les caractéristiques de la population sont présentées au **tableau II**. Aucune différence entre le schéma rapide et le schéma lent n'a été détectée dans les résultats primaires d'hypotension, d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie. L'objectif secondaire du succès thérapeutique (défini comme le fait de recevoir la dose cible de 97,2/102,8 mg [200 mg] BID à la fin de l'étude sans avoir nécessité d'interruption ou de diminution de dose) a été atteint chez 78 % des sujets avec le

Suivi et surveillance de la pharmacothérapie

- L'Entresto est utilisé en remplacement d'un IECA ou d'un ARA.
- Patient sous IECA : minimum de 36 heures entre la dernière dose d'IECA et la première dose d'Entresto (pour minimiser le risque d'angioedème).
- Patient sous ARA : l'Entresto peut être débuté au moment prévu pour la prochaine dose d'ARA.
- Suivi de la fonction rénale et de la kaliémie de 7 à 10 jours après l'instauration ou le changement de dose.
- Suivi de la tension artérielle et des symptômes d'hypotension (p. ex., étourdissements).
- Rares cas d'angioedème : adresser le patient à l'urgence si enflure du visage, des lèvres, de la langue ou difficulté respiratoire.
- Peut être suspendue temporairement si déshydratation importante (p. ex., gastroentérite)
- Éviter complètement les AINS.

schéma rapide et 84 % avec le schéma lent ($p=0,07$). Globalement, ces résultats indiquent que la titration du sacubitril/valsartan est généralement bien tolérée et que l'atteinte de la dose cible est possible chez une majorité de patients, indépendamment de la dose initiale d'IECA ou d'ARA¹⁴.

Effets indésirables

Les principaux effets indésirables rapportés dans la phase à double insu de PARADIGM-HF sont décrits au **tableau III**⁴. En raison de la période extensive de vérification de la tolérance, l'incidence des effets indésirables est probablement sous-estimée dans les deux groupes. Dans le groupe sacubitril/valsartan, on remarque davantage d'hypotension symptomatique (14,0 % vs 9,2 %; $p<0,001$), moins d'hyperkaliémie sévère (> 6 mmol/L) (4,3 % vs 5,6 %; $p=0,007$) et moins d'élévation de la créatinine >220 umol/L (3,3 % vs 4,5 %; $p=0,007$)⁴. On dénombre plus de cas d'angioedème dans le groupe sacubitril/valsartan, mais la différence n'est pas statistiquement significative (19 vs 10; $p=0,13$)⁴. Dans les deux groupes, l'hypotension symptomatique était plus élevée chez les patients âgés de plus de 75 ans¹³. Au total, l'état de 1755 (41,9 %) et 1792 (42,5 %) patients des groupes sacubitril/valsartan et énalapril respectivement a nécessité une diminution de dose pendant l'étude. Ces patients étaient en général plus âgés et présentaient un degré d'IC plus élevé¹⁵.

Mise en garde et contre-indications

Toutes les précautions ou contre-indications qui entourent la prise d'un ARA s'appliquent également au sacubitril/valsartan. Aussi, il ne devrait être prescrit que par les médecins ayant de l'expertise dans le traitement de l'IC¹⁰.

L'utilisation concomitante du sacubitril/valsartan et d'un IECA est contre-indiquée en raison du risque d'angioedème associé à cette combinaison^{10,16}. Lorsqu'un patient est transféré d'un IECA à l'association sacubitril/valsartan, la dernière dose d'IECA doit être prise au moins 36 heures avant la première dose de sacubitril/valsartan (et vice versa). Lorsqu'un patient passe d'un ARA au sacubitril/valsartan, la première dose peut être prise au moment où la dose d'ARA était prévue¹⁰.

Le sacubitril/valsartan est contre-indiqué dans les cas suivants : antécédent d'angioedème héréditaire ou secondaire à la prise d'un IECA/ARA, hypotension symptomatique qui persiste malgré l'ajustement de la thérapie, sténose bilatérale des artères rénales et grossesse ou allaitement (les ARA étant associés à des effets tératogènes)¹⁰. L'utilisation concomitante de sacubitril/valsartan et d'aliskirène devrait être généralement évitée en raison du risque d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale. L'aliskirène n'ayant pas démontré de bénéfices dans le traitement de l'IC avec FEVG abaissée, il ne devrait généralement pas faire partie de la thérapie usuelle du patient¹⁷. Le sacubitril/valsartan n'a pas été étudié chez les patients avec insuffisance hépatique sévère (CHILD C) ou insuffisance rénale sévère (ClCr ou DFG_e < 30 mL/min)¹⁰.

La faible proportion de patients de race noire dans PARADIGM-HF (5,1 %) ne permet pas de statuer sur l'innocuité du sacubitril/valsartan quant au risque d'angioedème chez ce sous-groupe. Comparativement à la population caucasienne, l'incidence d'angioedème est plus élevée chez les personnes de race noire recevant un IECA (RR : 4,5)^{16,18}. Une étude postcommercialisation pour le suivi des cas d'angioedème chez les patients de race noire a été exigée par la FDA¹⁹.

Une étude est aussi en cours pour évaluer l'impact cognitif à long terme du sacubitril/valsartan¹⁹. La néprilysine est l'une des principales enzymes responsables de la dégradation du peptide bêta-amyloïde²⁰. L'administration de sacubitril/valsartan est ainsi liée à l'accumulation de certains sous-types de peptides bêta-amyloïdes dans le liquide cérébro-spinal^{10,21}. Or, l'accumulation de ces peptides dans le cerveau est liée à la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer.

Interactions médicamenteuses

Le sacubitril/valsartan ne présente aucune interaction cliniquement significative impliquant les CYP 450 ou la PGP¹⁰. Il existe un risque théorique d'accumulation lorsque le sacubitril/valsartan est administré avec des inhibiteurs des transporteurs d'anions organiques OATP1B1, OATP1B3 et MRP2, tels que la cyclosporine, la rifampicine et le ritonavir. Puisqu'il contient un ARA, un suivi serré de la lithémie devrait être effectué lorsque le lithium est utilisé avec le sacubitril/valsartan.

De par son mécanisme d'action, le sacubitril/valsartan interagit avec le dosage sérique des BNP¹⁰. Peu de données sont toutefois disponibles sur cette interaction. Dans PARADIGM-HF, on notait une légère augmentation des BNP (20-30 pg/mL) à l'instauration du sacubitril/valsartan¹¹. Cette augmentation pourrait être sujette à une variabilité interindividuelle importante. En présence du sacubitril/valsartan, le dosage du NT-proBNP demeure toutefois fiable, puisque ce dernier n'est pas un substrat de la néprilysine.

Posologie et coûts du traitement

Le sacubitril/valsartan est offert en trois teneurs :

- 24,3 mg sacubitril / 25,7 mg valsartan (soit 50 mg)
- 48,6 mg sacubitril / 51,4 mg valsartan (soit 100 mg)
- 97,2 mg sacubitril / 102,8 mg valsartan (soit 200 mg)

La dose initiale recommandée varie selon la dose préalable d'IECA ou d'ARA prise par le patient¹⁰. Ce dernier devrait être sous une dose stable d'IECA ou d'ARA pour un minimum de quatre semaines avant d'entreprendre le traitement par le sacubitril/valsartan. Pour ceux qui reçoivent un IECA ou un ARA à la dose cible recommandée dans le traitement de l'IC, la dose de départ est de 48,6 mg/51,4 mg BID. Pour les patients naïfs aux IECA/ARA ou recevant une dose quotidienne inférieure à celle recommandée, la dose de départ est de 24,3 mg/25,7 mg BID. Il est aussi raisonnable de commencer à cette dose chez les personnes âgées (> 75 ans) et chez celles avec une tension artérielle basse. L'augmentation des doses devrait se faire toutes les deux à quatre semaines jusqu'à la dose cible de 97,2/102,8 mg (200 mg) BID.

Le coût annuel du traitement est d'environ 2643 \$. Il n'existe aucun comparateur de la même classe. Au moment d'écrire ces lignes, le sacubitril/valsartan n'a pas encore fait l'objet d'une évaluation finale par l'INESSS.

Les conseils à donner à un patient qui entreprend un traitement par sacubitril/valsartan sont présentés dans « **Conseils aux patients** » , et les éléments à surveiller lors de l'instauration et du suivi sont inscrits dans « **Suivi et surveillance de la pharmacothérapie** » .

Conclusion

Lorsqu'administré à des patients insuffisants cardiaques avec FEVG abaissée sous traitement optimal, le sacubitril/valsartan a permis une réduction de la mortalité cardiovasculaire et des hospitalisations pour IC de 20 % ainsi qu'une diminution de la mortalité de toutes causes de 16 %, comparativement à l'énalapril⁴. Le NNT permettant d'éviter un décès cardiovasculaire est de 32 pour une médiane de 27 mois⁴. L'étude PARADIGM-HF était de grande envergure et la population était très bien traitée initialement. Les critères pour arrêter l'étude prématurément étaient rigoureux et le nombre d'événements anticipés était atteint au moment de l'arrêt de l'étude^{4,23,24}. Malgré l'arrêt prématuré, la durée médiane du suivi demeure parmi les plus longues des études en IC²⁴. Ces résultats ont amené les experts à reconsidérer complètement la pharmacothérapie de l'IC. Ainsi, pour les patients qui demeurent symptomatiques (classe NYHA II à IV) malgré la prise d'un bêta-bloquant, d'un IECA ou d'un ARA ainsi que d'un ARM, la Société canadienne de cardiologie suggère désormais de remplacer l'IECA ou l'ARA par le sacubitril/valsartan lorsque les BNP (ou les NT-proBNP) sont élevés ou qu'il y a eu une hospitalisation récente²².

Toutefois, quelques zones grises demeurent. Les patients asymptomatiques (NYHA I), de classe fonctionnelle NYHA IV, de race noire, et les patients atteints d'insuffisance rénale significative étaient exclus ou sous-représentés dans PARADIGM-HF⁴. Des données supplémentaires seront nécessaires avant de conclure sur l'efficacité et l'innocuité du sacubitril/valsartan chez ces sous-groupes. Rappelons aussi que la période de « run-in » durant l'essai clinique a mené à la randomisation exclusive de sujets qui toléraient bien la médication. Il n'est donc pas impossible que l'incidence d'effets indésirables, particulièrement l'hypotension, soit sous-estimée et que l'expérience en clinique soit fort différente. ■

Références

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

1. Fondation des maladies du cœur. *Bulletin santé 2016 : le fardeau de l'insuffisance cardiaque*. [En ligne.] <http://www.fmcoeur.qc.ca> (Site visité le 24 mars 2016.)
2. Buggey J, Mentz RJ, DeVore AD, et coll. *Angiotensin receptor neprilysin inhibition in heart failure: Mechanistic action and clinical impact*. *J Card Fail*. 2015; 21: 741-50.
3. King JB, Bress AP, Reese AD, et coll. *Neprilysin inhibition in heart failure with reduced ejection fraction: A clinical review*. *Pharmacotherapy*. 2015; 35: 823-37.
4. Packer M, Desai AS, et coll. *Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure*. *N Engl J Med*. 2014 Sep 11; 371: 993-1004.
5. Gu J, Noe A, Chandra P, et coll. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi)*. *J Clin Pharmacol*. 2010; 50:401-14.

6. Gan L, Langenickel T, Petruck J, et coll. Effects of age and sex on the pharmacokinetics of LCZ696, an angiotensin receptor neprilysin inhibitor. *J Clin Pharmacol*. 2016; 56: 78-86.
7. Pham AQ, Patel Y, Gallagher B. LCZ696 (angiotensin-neprilysin inhibition): The new kid on the heart failure block? *J Pharm Pract*. 2015; 28: 137-45.
8. Bavishi C, Messerli FH, Kadosh B, et coll. Role of neprilysin inhibitor combinations in hypertension: Insights from hypertension and heart failure trials. *Eur Heart J*. 2015; 36:1967-73.
9. McMurray JJ. Neprilysin inhibition to treat heart failure: A tale of science, serendipity, and second chances. *Eur J Heart Fail*. 2015; 17:242-7.
10. **Novartis Canada Inc. Monographie de produit : Entresto [En ligne.]** http://www.ask.novartispharma.ca/download.htm?res=entresto_scrip_f.pdf&resTitleId=1137 (Site visité le 6 janvier 2016.)
11. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et coll. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation* 2015; 131: 54-61.
12. Desai AS, McMurray JJ, Packer M, et coll. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J*. 2015; 36: 1990-7.
13. Jhund PS, Fu M, Bayram E, et coll. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: Insights from PARADIGM-HF. *Eur Heart J*. 2015; 36: 2576-84.
14. Pellicori P, Clark AL. Clinical trials update from the European Society of Cardiology-Heart Failure meeting 2015: AUGMENT-HF, TITRATION, STOP-HF, HARMONIZE, LION HEART, MOOD-HF, and renin-angiotensin inhibitors in patients with heart and renal failure. *Eur J Heart Fail*. 2015; 17: 979-83.
15. Vardeny O, Claggett B, Packer M, et coll. Efficacy of sacubitril/valsartan vs. enalapril at lower than target doses in heart failure with reduced ejection fraction: The PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2016. (Cité le 27 juin 2016, publication électronique avant impression.)
16. Coats AJ. Omapatrilat--the story of Overture and Octave. *Int J Cardiol*. 2002; 86:1-4.
17. Gheorghiade M, Böhm M, Greene SJ, et coll. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: The ASTRONAUT randomized trial. *JAMA* 2013; 309: 1125-35.
18. Campo P, Fernandez TD, Canto G, et coll. Angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013 Aug; 13(4): 337-44.
19. US Food and Drug Administration. New drug application approval letter [En ligne.] http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2015/207620Orig1s000ltr.pdf (Site visité le 6 janvier 2015.)
20. Feldman AM, Haller JA, DeKosky ST. Valsartan/Sacubitril for heart failure: Reconciling disparities between preclinical and clinical investigations. *JAMA* 2016; 315 : 25-6.
21. Langenickel TH, Tsubouchi C, Ayalasomayajula S, et coll. The effect of LCZ696 on amyloid- β concentrations in cerebrospinal fluid in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Dec. [Publication en ligne.] DOI: 10.1111
22. **Howlett JG, Chan M, Ezekowitz JA, et coll. The Canadian cardiovascular society heart failure companion: Bridging guidelines to your practice. *Can J Cardiol*. 2016; 32: 296-310.**
23. Pocock SJ, Clayton TC, Stone GW. Challenging issues in clinical trial design: Part 4 of a 4-part series on statistics for clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66: 2886-98.
24. Zannad F, Gattis Stough W, McMurray JJ, et coll. When to stop a clinical trial early for benefit: Lessons learned and future approaches. *Circ Heart Fail*. 2012; 5: 294-302.

9. Parmi les énoncés suivants, lequel est faux ?

- A. Le système des peptides natriurétiques vient contrebalancer les effets cardiovasculaires néfastes du système rénine-angiotensine-aldostérone.
- B. La néprilysine est une des enzymes impliquées dans la dégradation des bradykinines, peptides impliqués dans la survenue des cas d'angioedème.
- C. L'inhibition de la néprilysine entraîne une diminution importante des taux d'angiotensine II.
- D. Le sacubitril/valsartan n'est pas métabolisé via le CYP450 et est peu sujet aux interactions médicamenteuses

10. Parmi les énoncés suivants, lequel est vrai ?

- A. Le sacubitril/valsartan est indiqué dans le traitement de l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée.
- B. Les patients asymptomatiques de classe fonctionnelle NYHA I étaient bien représentés dans l'essai clinique PARADIGM-HF.
- C. Dans les essais cliniques sur le sacubitril/valsartan, plus de la moitié des patients n'atteignaient pas la dose maximale pour des raisons d'intolérance.
- D. Comparativement à l'énalapril, le sacubitril/valsartan a montré une réduction de la mortalité pour insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection abaissée.

11. Parmi les énoncés suivants, lequel est faux ?

- A. L'hypotension symptomatique est un des effets indésirables à surveiller lors de l'instauration et de la titration du sacubitril/valsartan.
- B. Chez un patient recevant préalablement un IECA, il faut attendre un minimum de 24 heures après la dernière dose avant d'administrer le sacubitril/valsartan.
- C. Chez un patient recevant préalablement un ARA, le traitement par sacubitril/valsartan peut être entrepris au moment prévu pour la prochaine dose d'ARA.
- D. Le sacubitril/valsartan devrait être combiné à un bêta-bloquant et à un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes chez la majorité des patients.

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

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

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

Texte original soumis le 29 août 2016.

Texte final remis le 12 septembre 2016.

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

Responsable de cette chronique :

 **Vicky Gélinas, B. Pharm., M. Sc.**

Acidocétose diabétique à la dapagliflozine

Les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) représentent une nouvelle classe d'agents dans le traitement du diabète de type 2. Le premier inhibiteur SGLT2, la canagliflozine, a été introduit sur le marché canadien en 2014¹. Puis la dapagliflozine et l'empagliflozine ont suivi. Ces inhibiteurs s'ajoutent à l'arsenal du traitement du diabète et offrent des caractéristiques dignes d'intérêt. En effet, ils ne causent pas d'hypoglycémie en monothérapie, ils favorisent la perte de poids et réduisent la tension artérielle^{2,3,4}. Avec leur usage plus fréquent apparaissent des effets indésirables rares, mais potentiellement mortels. Le cas qui suit est celui d'une patiente qui a présenté une acidocétose diabétique à la dapagliflozine.

Objectifs d'apprentissage



1. Reconnaître les signes et les symptômes de l'acidocétose induite par les inhibiteurs SGLT-2.
2. Connaître les facteurs de risque de l'acidocétose diabétique.
3. Établir une conduite thérapeutique appropriée lors de l'acidocétose diabétique.



Cas clinique
1/2
(Présentation
du patient)

Mme L.G. est une femme de 61 ans qui pèse 73 kg et mesure 1,65 m. Elle est amenée à l'urgence par sa sœur au jour 0 parce qu'elle est plus somnolente et présente une diminution de l'état général depuis quatre jours. Les antécédents et la médication à l'admission sont présentés au **tableau I**. L'historique est impossible à réaliser avec la patiente elle-même. Son fils mentionne qu'elle était étourdie et fatiguée ces derniers jours. Elle a de la difficulté à parler et sa respiration est difficile. À l'urgence, on découvre une acidose métabolique, une respiration Kussmaul (soit une dyspnée profonde, pénible et suffocante) et une tachypnée (soit un rythme respiratoire augmenté [35 à 40/minute]). Les lactates sont normaux, mais il y a présence d'acétone dans le sang (2,0 mmol/L [valeur normale [N] < 1 mmol/L]). Sa glycémie est à 21,8 mmol/L, il y a présence d'un trou anionique de 31 mmol/L (N: 8 à 16 mmol/L). Le trou osmolaire (qui permet de déterminer la présence d'intoxication aux alcools), l'intoxication à l'acétaminophène et aux salicylates sont négatifs. Au sommaire microscopique des urines, il y a présence de corps cétoniques. L'équipe médicale décide d'intuber la patiente pour insuffisance respiratoire avec acidose et diagnostique une acidocétose diabétique secondaire à la dapagliflozine. Les autres paramètres biologiques pertinents sont présentés au **tableau II**.

I Antécédents et médicaments de la patiente à l'admission

Antécédent	Médicament	Statut du médicament
Hypertension artérielle (HTA)	Valsartan (Diovan ^{MD}) 160 mg die	Stable
Dyslipidémie (DLP)	Atorvastatine (Lipitor ^{MD}) 10 mg die	Stable
Maladie coronarienne athérosclérotique (MCAS)	Bisoprolol (Monacor ^{MD}) 2,5 mg po die	Stable
Maladie vasculaire athérosclérotique (MVAS)	Clopidogrel (Plavix ^{MD}) 75 mg die	Arrêt ASA et ajout clopidogrel jour -92
Diabète de type 2	Metformine/sitagliptine (Janumet ^{MD}) 1000/50 mg BID Dapagliflozine (Forxiga ^{MD}) 10 mg DIE Insuline glargine (Lantus ^{MD}) 47 unités HS	Ajout de sitagliptine jour -92 Ajout de dapagliflozine et arrêt glyburide jour -38
Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)	Budésonide/formotérol (Symbicort ^{MD}) 200/6 mcg 2 inhs BID Tiotropium (Spiriva ^{MD}) 18 mcg die	Stable
Trouble schizo-affectif	Quétiapine (Seroquel ^{MD}) XR 600 mg HS Citalopram (Celexa ^{MD}) 20 mg die	Stable
Autres	Prégabaline 300 mg HS Calcium 500 mg D 400 unités BID Pantoprazole 40 mg die Centrum 1 co die	Augmentation de la prégabaline de 225 à 300 mg jour -71



Évolution de la perfusion d'insuline en fonction de la glycémie

Laboratoire	Jour								
	0	1	2	4	6	8	10	12	16
pH (N: 7,35-7,45)	7,1	7,3	7,28	7,31	7,56	7,56	7,44	–	–
HCO ₃ (N: 22-26 mmol/L)	10	13	18	29	37	30	25	–	–
pCO ₂ (N: 35-45 mmHg)	33	26	38	58	40	34	37	–	–
Glucose (mmol/L)	18,2-21,8	16,0	12,4	12,5	9,8	5,8	4,8-15,3	8,5-15,8	8,4-12,9
Créatinine (μmol/L)	128-159	88	51	44	45	46	55	50	40
K (N : 3,5-5)	5,4	4,2	4,5	4,3	3,0	3,6	3,3	3,2	3,7
GB (N: 4,2-10,0 X 10 ⁹)	8,96-10,33	7,64	12,58	10,02	6,59	13,33	9,86	9,12	8,16
Neutro (N: 1,9-7,0 X 10 ⁹)	6,4-8,16	6,68	10,84	8,15	3,93	9,68	6,5	5,53	5,21

Évolution de la réaction

Dès la prise en charge, on cesse la dapagliflozine et un soluté de NaCl 0,9 % est installé afin de réhydrater la patiente, un litre en une heure, puis 120 mL/heure. Au jour 1, on modifie le soluté pour ajouter du dextrose et du KCl 20 mEq/L. Une perfusion intraveineuse (IV) d'insuline régulière (Humulin R^{MD}) 50 unités dans 100 mL de NaCl 0,9 % est immédiatement débutée à raison de deux unités par heure après un bolus de 10 unités. La perfusion est ajustée toutes les heures pour viser une diminution de la glycémie de trois à quatre unités l'heure. La perfusion est augmentée jusqu'à un maximum de neuf unités l'heure. Le **tableau III** présente l'évolution de la perfusion d'insuline en fonction de la glycémie. Au jour 2, l'insuline par voie intraveineuse est cessée, puis administrée par voie sous-cutanée selon les glycémies. On administre de la noradrénaline 16 mcg/mL IV les jours 0 et 1 à un débit permettant de maintenir la tension artérielle systolique supérieure à 100 mmHg. L'association pipéraciline-tazobactam (Tazocin^{MD}) est débutée à 2,25 g IV toutes les six heures en raison d'une pneumonie à la radiographie pulmonaire. La dose est ajustée au jour 1 à



Évolution de la perfusion d'insuline en fonction de la glycémie

Jour	Glycémie (mmol/L)	Perfusion (unités/h)	Acétone veineux (N<1,0 mmol/L)
0	21,2	2	2,0
1 AM	16,5	9	1,9
1 PM	7,4	4	–
2 AM	11,7	5	–
2 PM	9,5	Cessée pour SC	–

4,5 g IV toutes les six heures étant donné la résolution de l'insuffisance rénale aiguë. On ajoute de l'oseltamivir (Tamiflu^{MD}) 75 mg BID pour cinq jours au jour 2 en raison de l'influenza B positif. La méthylprednisolone (Solu-Medrol^{MD}) à raison de 40 mg IV toutes les six heures est instaurée pour contrer le bronchospasme. Comme on intube la patiente et qu'elle doit être mise sous sédation, on lui donne du propofol au jour 0. Il est cessé au jour 1 où l'on administre du midazolam et de la morphine. On administre aussi du salbutamol (Ventolin^{MD}) et de l'ipratropium (Atrovent^{MD}) à raison de huit inhalations chacun toutes les quatre heures. Pour la prophylaxie de l'ulcère de stress, on administre le lansoprazole CDO (Prevacid Fastab^{MD}) à raison de 30 mg po DIE. Lors des tentatives de sevrage de la sédation, la patiente a tendance à s'agiter et on reprend la quétiapine (Seroquel^{MD}) au jour 1 à 100 mg BID. La dose a ensuite été augmentée jusqu'à 250 mg TID au jour 5. Cette même journée, la prednisone 50 mg PO DIE est prescrite pour un total de cinq jours supplémentaires en relais avec la méthylprednisolone IV.

Discussion

Description de l'acidocétose aux SGLT2

L'acidocétose diabétique se définit par une glycémie augmentée (supérieure à 13,9 mmol/L), des bicarbonates sériques inférieurs à 15 mmol/L, un pH inférieur à 7,3, des cétones sanguines augmentées, un trou anionique supérieur à 12 et un état de déshydratation^{5,6}. Le trou anionique se calcule par la soustraction du chlore et des bicarbonates au sodium sériques. Il est à noter que, dans les cas d'acidocétose aux SGLT2, la glycémie peut être élevée, mais souvent normale ou légèrement augmentée^{7,8,9}. En effet, le mécanisme d'action de cette nouvelle classe d'antihyperglycémiants permet l'élimination du glucose de façon indépendante de l'insuline. Le rapport insuline/glucose est modifié d'emblée; l'insuline circulante est réduite et le glucagon est

Suivi et surveillance de la pharmacothérapie

- pH sanguin
- Bicarbonates sanguins
- Potassium sérique
- Créatinine sérique
- Cétones sanguines ou urinaires, ou trou osmolaire
- Glycémie

majoré. En cas de besoins de glucose augmentés (famine), un arrêt brusque des apports de glucides (jeûne, régime faible en glucides) ou diminution de l'absorption nutritionnelle (troubles digestifs), il y aura consommation des réserves de glycogènes du foie et des muscles. À l'épuisement de ces réserves, le glucagon sera sécrété davantage et produira de la lipolyse hépatique. Les déchets engendrés sont les corps cétoniques qui s'accumulent et ne peuvent être éliminés sans insuline, conduisant à une acidose métabolique.

Les principaux symptômes associés à l'acidocétose sont les suivants : perte d'appétit, nausées, vomissements, douleurs abdominales, soif intense, respiration rapide, confusion, fatigue inhabituelle, odeur fruitée de l'haleine, goût sucré ou métallique dans la bouche, odeur différente de l'urine ou de la transpiration⁹. Les signes cliniques sont une acidose métabolique, une normo ou hyperglycémie, une cétonurie et/ou cétonémie⁹. Les facteurs de risque rapportés dans la littérature médicale sont les suivants : un sepsis grave, une chirurgie majeure, une pathologie pancréatique entraînant un déficit en insuline, une réduction de la dose d'insuline, une déshydratation (p. ex., vomissements, diarrhées), un jeûne ou un régime faible en glucides, un traumatisme, une atteinte rénale, un arrêt des sécrétagogues, une hypoxémie et l'alcoolisme^{10,11,12}. Il est à noter qu'il est difficile de prévoir, lors de l'instauration d'un SGLT2, si le patient va présenter une acidocétose. L'effet indésirable survient souvent dans les deux premiers mois du traitement, mais il varie entre 1 et 175 jours avec une médiane de deux semaines^{11,13}.

L'incidence a été mesurée lors d'une revue de la littérature médicale regroupant 17 596 patients sous canagliflozine¹⁴. L'exposition moyenne était de 1,4 an. Parmi ces patients, 12 ont présenté un effet secondaire grave d'acidocétose, soit 0,07 %. Les cas sont répartis de la façon suivante : quatre cas avec la dose de canagliflozine 100 mg (0,07 %), six avec la dose de 300 mg (0,11 %) et deux dans le groupe comparateur (0,03 %). La majorité des patients avait une glycémie supérieure à 16,7 mmol/L. Lors



Cas clinique
2/2
(Fin de l'épisode)

Au jour 7, la patiente est extubée et ses pompes usuelles sont prescrites. Ses antihyperglycémiants oraux sont repris au jour 8. La dapagliflozine est cessée à nouveau au jour 10 par l'équipe traitante. Afin de maintenir des glycémies aux cibles visées, le traitement par gliclazide (Diamicron MR^{MD}) 30 mg 2 cos DIE est instauré au jour 12, puis augmenté à 4 cos DIE au jour 18. La patiente quitte au jour 18 avec l'interdiction de reprendre des inhibiteurs SGLT2.

de l'analyse de plusieurs rapports de cas émis par Santé Canada, des glycémies normales ou légèrement augmentées sont rapportées¹⁰. Cela indique que l'acidocétose peut survenir indépendamment de la valeur de la glycémie du patient. Certains patients ayant présenté une acidocétose ont eu des investigations mettant en lumière un diabète auto-immun (diabète de type 1 ou diabète latent chez l'adulte)¹⁴. La fréquence d'acidocétose diabétique peu élevée dans les études cliniques a permis son approbation pour le diabétique de type 2¹⁵. Par contre, chez le diabétique de type 1, la fréquence d'acidocétose atteint 4 à 6 % lorsque qu'un SGLT2 est ajouté à l'insuline. Au Canada, en date de mai 2016, il y avait cinq cas (quatre diabétiques de type 2 et un de type 1) répertoriés à Santé Canada, tous sous canagliflozine¹⁰. À l'échelle internationale, 419 cas d'acidocétose diabétique ont été déclarés; 119 cas de patients diabétiques de type 1 et 310 cas de type 2 ont été répertoriés. Il est à noter que les SGLT2 n'ont pas d'indication pour le diabète de type 1.

Imputabilité

Le lien d'imputabilité pour l'acidocétose diabétique associé à la dapagliflozine pour Mme L.G., tel qu'établi par l'algorithme de Naranjo, serait probable avec un résultat de 5¹⁶. En effet, il existe des rapports de cas concluants dans la littérature médicale^{7,8,9,10,11,12}. La monographie de la dapagliflozine inclut le risque d'acidocétose parmi ses effets indésirables². Santé Canada a émis un avis de mise en garde et un examen d'innocuité concernant l'effet secondaire de la classe des SGLT2^{10,11}. Il y a eu amélioration de l'état de santé au retrait de la dapagliflozine, et l'acidocétose a été confirmée de façon objective. Par contre, la dapagliflozine a été réadministrée pendant deux jours sans récurrence d'acidocétose. Il faut mentionner que la patiente ne présentait plus de facteurs de risque au moment où la dapagliflozine a été prescrite (sepsis résolu, reprise de l'insuline, état normovolémique et normalisation de la fonction rénale). Aussi, un doute persiste sur le fait qu'elle ait pu ne pas adhérer à son traitement par l'insuline. Cela a pu contribuer à exacerber l'acidocétose. De plus, 38 jours avant son hospitalisation, le glyburide a été retiré de sa médication, ce qui peut aussi avoir contribué à réduire les taux d'insuline circulants. Il s'agit de deux facteurs de risque

susceptibles de présenter une acidocétose diabétique aux SGLT2, mais la non-observance peut aussi être un facteur confondant ayant pu causer la réaction.

Les autres médicaments obtiennent un résultat de 1 à l'algorithme d'imputabilité de Naranjo, à l'exception de la quétiapine qui obtient un résultat de 2. En effet, leur administration a été poursuivie pendant l'hospitalisation. Une autre cause de l'effet indésirable s'avère plus probable. On ne trouve aucun rapport de cas d'acidocétose diabétique dans la littérature médicale, sauf pour la quétiapine. Plusieurs rapports de cas font en effet état d'acidocétose diabétique secondaire à ce médicament^{17,18,19,20}. Dans la description des cas, la majorité des patients ont eu cet effet indésirable comme présentation initiale du diabète. Les patients n'étaient pas connus comme étant diabétiques au moment de l'effet indésirable, ce qui n'est pas le cas de Mme L.G. De plus, la réaction survient, le plus souvent, dans la première année suivant l'instauration de l'antipsychotique. Mme L.G. prenait de la quétiapine depuis environ neuf ans. Son administration a été poursuivie pendant son hospitalisation et à son départ.

Il est peu probable que la patiente souffre d'un diabète auto-immun, comme le diabète de type 1 ou le diabète latent chez l'adulte, puisqu'elle est connue comme étant diabétique depuis plus de 14 ans. Par contre, le dépistage des anticorps pouvant exclure ces types de diabète n'a pas été effectué.

Traitement

Après avoir cessé l'agent causal, le traitement de l'acidocétose diabétique consiste d'abord en une réplétion volémique^{5,6}. En effet, en raison des glycémies élevées, il se produit une diurèse osmotique qui mène à la déshydratation du patient. Ainsi, un soluté de NaCl 0,9 % devrait être administré pour améliorer la perfusion des tissus et réduire le glucose sanguin par effet de dilution et de glucosurie. Après la réhydratation initiale, le soluté est ajusté selon la natrémie avec du NaCl 0,9 % ou NaCl 0,45 %. Dès que la glycémie est inférieure à 14,0 mmol/L, il faut ajouter du dextrose au soluté afin de poursuivre la perfusion d'insuline et d'éviter les hypoglycémies. Une surveillance de la kaliémie est de mise. En effet, puisque la correction de l'acidose et de l'insuline fait entrer le potassium dans les cellules, il faut corriger toute hypokaliémie (kaliémie < 3,3 mmol/L) avant d'entamer la perfusion d'insuline, soit un supplément de 40 mmol/L de potassium à donner en une heure. Pour les patients ayant une kaliémie inférieure à 5,0 ou 5,5 mmol/L, le soluté devrait inclure 20 à 40 mmol/L de potassium. La perfusion d'insuline par intraveineuse arrive ensuite avec une dose suggérée de 0,1 unité/kg/h d'insuline à courte durée d'action (rapide ou régulière). Un bolus d'insuline de 0,07 unité/kg est parfois donné avant de commencer la perfusion. L'insuline permet d'arrêter la formation de corps cétoniques. La glycémie visée se

situe entre 12 et 14 mmol/L. Des bicarbonates intraveineux peuvent être administrés à raison de 50 mmol dans 200 mL de dextrose 5 % ou d'eau stérile en une heure si le pH est inférieur à 7,0. Le relais entre l'insuline IV et l'insuline sous-cutanée peut avoir lieu lorsque le trou anionique est revenu à des valeurs normales.

La patiente a reçu 1 litre de NaCl 0,9 % au départ, puis le soluté a été installé à 120 mL/h. Le débit du soluté était inférieur au débit suggéré par les lignes directrices canadiennes de diabète⁶. Le dextrose 5 % a été ajouté, ainsi que le potassium 20 mmol/L, au soluté au jour 1, soit quand la glycémie a été inférieure à 14,0 mmol/L, et le potassium inférieur à 5,0 mmol/L. Elle a reçu un bolus d'insuline de 0,14 unité/kg, soit le double de la dose suggérée, puis une perfusion débutée à 0,03 unité/kg/h, soit le tiers de la dose suggérée. Par contre, la dose d'insuline a été augmentée toutes les heures jusqu'à un maximum de 0,12 unité/kg/h. Le fait d'avoir débuté à plus petite dose peut avoir retardé l'évolution favorable de la patiente.

Dans l'avis aux professionnels de la santé de Santé Canada, il est mentionné que les patients ayant un antécédent d'acidocétose diabétique ne devraient pas recevoir de SGLT2¹¹. Ainsi, pour la patiente, la dapagliflozine a été cessée définitivement. Effectivement, la réaction présentée était grave et le risque associé, s'il y avait eu récurrence, surpassait les bénéfices associés à la classe des SGLT2. Il existe plusieurs autres molécules pour le traitement du diabète susceptibles de maîtriser la glycémie de Mme L.G. Cependant, un rapport de cas mentionne qu'il y a eu réintroduction du SGLT2 à la suite d'une acidocétose diabétique⁸. Le patient présenté n'a pas connu de récurrence d'acidocétose dans les trois mois qui ont suivi.

Conclusion

Mme L.G. a présenté une acidocétose diabétique secondaire à la dapagliflozine. Lors de l'introduction de ce produit, il était difficile de prévoir la survenue de cet effet indésirable. Pour les patients qui se voient prescrire un SGLT2, l'enseignement devrait inclure les symptômes de l'acidocétose diabétique. Si ces symptômes se manifestent, un arrêt immédiat du SGLT2 est de mise, ainsi qu'un test de détection des cétones (urinaire ou capillaire), quel que soit le taux de sucre¹⁰. Si les cétones sont positives, le patient devrait être dirigé vers l'urgence de l'hôpital. Les SGLT2 n'ont aucune indication pour les patients diabétiques de type 1 et leur utilisation n'est pas recommandée^{9,10}. ■

Références

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

1. Santé Canada, avis de conformité pour la canagliflozine. [En ligne. Page consultée le 24 août 2016.]

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2014_invokana-157505-fra.php

2. AstraZeneca Canada Inc. Monographies dapagliflozine (ForxigaMD). Mississauga, Ontario; août 2016 [En ligne. Page consultée le 24 août 2016.] http://www.astrazeneca.ca/cs/BlobServer?blobcol=pdffile&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-Disposition&blobheadername2=MDT-Type&blobheadervalue1=inline%3B+filename%3DMonographie.pdf&blobheadervalue2=abinary%3B+charset%3DUTF-8&blobkey=id&blobnocache=true&blobtable=AZ_FixedURLPDF&blobwhere=1285589098922&ssbinary=true
3. Janssen Inc. Monographie de la canagliflozine (InvokanaMD). Toronto, Ontario; août 2016. [En ligne. Page consultée le 24 août 2016.] http://www.janssen.com/canada/sites/www_janssen_com_canada/files/product/pdf/invo08102016cpmf_snds194078.pdf
4. Boehringer Ingelheim Canada. Monographies empagliflozine (JardianceMD). Burlington, Ontario; août 2016. [En ligne. Page consultée le 24 août 2016.] http://www.boehringer-ingelheim.ca/content/dam/internet/opu/ca_FR/documents/monographie/JardiancePMFR.pdf
5. Carmichael KA. Diabetic ketoacidosis in adults. Dynamed; mai 2016 [En ligne. Page consultée le 24 août 2016.] <http://web.a.ebscohost.com.acces.bibl.ulaval.ca/dynamed/detail?vid=2&sid=abd6ab80-534a-4dde-87c9-87154712804d%40sessionmgr4010&hid=4106&bdata=Jmxbhmc9ZnImc2l0ZT1keW5hbWVkbWVxpdmUmc2NvcGU9c2l0ZQ%3d%3d#AN=115027&db=dme>
6. Goguen J, Gilbert J. Hyperglycemic Emergencies in adults, Canadian Diabetes Association Clinical practice guideline. [En ligne. Page consultée le 1 septembre 2016.] <http://guidelines.diabetes.ca/browse/chapter15>
7. Scheen AJ. SGLT2 inhibitors: Efficacy and safety in type 2 diabetes. Expert Opin Drug Saf. 2015; 14 (12): 1879-904.
8. Stoorgard H, Bagger JJ, Knop F, et coll. Diabetic ketoacidosis in a patient with type 2 diabetes after initiation of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor treatment. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2016; 118 (2): 168-70.
9. Kalra S, Sahay R, Gupta Y. Sodium glucose transporter 2 inhibition and ketogenesis. Indian J Endocrinol Metab. 2015 (19) 524-8.
10. Santé Canada. Résumé de l'examen de l'innocuité - Inhibiteur du SGLT2 (canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine) - Évaluation du risque d'acidocétose diabétique (production par l'organisme de fortes concentrations d'acides dans le sang). Mai 2016. [En ligne. Page consultée le 26 août 2016.] <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/sglt2-2-fra.php>
11. Santé Canada. Avis aux professionnels de la santé, Inhibiteurs du SGLT2 [Invokana (canagliflozine), Forxiga (dapagliflozine), Xigduo (dapagliflozine/metformine), Jardiance (empagliflozine)] - Risque d'acidocétose diabétique. [En ligne. Page consultée le 26 août 2016.] <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2016/58404a-fra.php>
12. John M, Gopinath D, Jagesh R. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors with insulin in type 2 diabetes: Clinical perspectives. Indian J Endocrinol Metab. 2016; 20 (1): 22-31.
13. U.S. 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. Mai 2015. [En ligne. Page consultée le 31 août 2016.] <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm446845.htm>

14. Erondy N, Desai M, Ways K, et coll. Diabetic ketoacidosis and related events in the canagliflozin type 2 diabetes clinical program. *Diabetes Care* 2015; 38: 1680-6.
15. Palmer BF, Clegg DJ, Taylor SI, et coll. Diabetic ketoacidosis, sodium glucose transporter-2 inhibitors and the kidney. *J Diabetes Complications* 2016; 30 (6) 1162-6.
16. Naranjo CA, Busto U, Sellus EM, et coll. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981; 30(2): 74-80.
17. Cohen D, Correll CU. Second-Generation Antipsychotic-Associated Diabetes Mellitus and Diabetic Ketoacidosis: Mechanisms, Predictors, and Screening Need. *J Clin Psychiatry* 2009; 70 (5): 765-6.
18. Takahashi M, Ohishi S, Katsumi C, et coll. Rapid onset of Quetiapine-induced Diabetic Ketoacidosis in an elderly patient. *Pharmacopsychiatry* 2005; 38 (4): 183-4.
19. Micromedex Healthcare series. Monographie de la quétiapine (SeroquelMD) [En ligne. Page consultée le 31 août 2016.] www.thomsonhc.com
20. Sirois F. New-onset diabetic ketoacidosis associated with quetiapine: A case report. *Gen Hosp Psychiatry* 2008; 30 (6): 587-8.



eCortex.ca

Répondez à ces questions en vous rendant sur eCortex.

Date limite : 3 octobre 2017. Donne 4 UFC.

12. Lequel des éléments suivants ne fait pas partie des symptômes d'acidocétose diabétique ?

- A. Nausées ou vomissements
- B. Respiration Kussmaul
- C. Haleine salée
- D. Fatigue
- E. Confusion

13. Parmi les éléments suivants, lequel est faux ?

- A. Les facteurs de risque incluent un sepsis grave, une diminution de l'insuline, la déshydratation, une chirurgie majeure, une diminution des apports de glucides et un traumatisme.
- B. Le traitement de l'acidocétose consiste d'abord à réhydrater le patient, puis à administrer l'insuline intraveineuse.
- C. La glycémie, lors d'une acidocétose diabétique aux SGLT2, n'augmente pas toujours.
- D. Le traitement de l'acidocétose diabétique doit contenir des bicarbonates.
- E. Il est difficile de savoir à l'avance quel patient présentera une acidocétose lors de l'instauration d'un 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., diplôme de

2^e cycle en pharmacie communautaire

Julie Martineau, B. Pharm., diplôme de

2^e cycle en pharmacie communautaire

Place aux questions

Sandra Bélanger, B. Pharm.

Geneviève Tirman, B. Pharm., diplôme de

2^e cycle en pharmacie communautaire

Les pages bleues

Sarah Girard, Pharm. D.

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

Pharmacovigilance

Vicky Gélinas, B. Pharm., M. Sc.

PUBLICITÉ

DIRECTEURS DE COMPTES

MONTRÉAL

Sylvie-Anne Breton, 514 843-2953

Pauline Shanks, 514 843-2558

Nancy Dumont, 514 843-2132

TORONTO

Pam Chodda Young, 416 764-1433

Norman Cook, 416 764-3845

Scott Tweed, 1 800 668-8151

GESTIONNAIRE, PRODUCTION

Alex Gratton, 514 843-2533

COORDONNATRICE DE LA PRODUCTION

Maria Tomasino, 514 843-2147

LES ÉDITIONS ROGERS MEDIA

Steve Maich, premier vice-président

Sean McCluskey, directeur principal des opérations

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

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

Chris Johnston, directrice, planification
des affaires

Christopher Loudon, directeur de la création,
contenu personnalisé

Janet Smith, éditrice exécutive, Groupe Santé

Rick Campbell, directeur des rédactions,
Groupe Santé

ABONNEMENT OU CHANGEMENT D'ADRESSE

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

Pour nous joindre :
quebecpharmacie@halldata.com

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

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

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

Envoi de poste – publications,
convention n° 40070230.





Québec Pharmacie

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

N'hésitez pas à exprimer votre opinion !

