

QP

Québec
Pharmacie

La référence en formation continue

Juin 2017 | vol. 64 | n° 3

Les biosimilaires



**Ajustement de l'insuline,
une affaire d'équipe**

Jus de fruits et médicaments

Aspects pratiques des probiotiques

**Hypertension : l'impact de
la contribution du pharmacien**



4 UFC DE L'OPQ

eCortex~~x~~.ca

Éditorial

400 ans
de pharmacie
et de fierté!



À vos soins

Ajustement de
l'insuline, une affaire
d'équipe



Place aux questions

Jus de fruits
et médicaments :
toujours
compatibles ?



À votre service sans ordonnance

Les probiotiques :
aspects pratiques
en pharmacie



Les pages bleues

Les biosimilaires



Intervenir

Hypertension :
l'impact de la
contribution du
pharmacien



JOURNÉES **QP**
1^{er} mai 2017



QUESTIONS DE

FC

répondez sur
eCortex





400 ans de pharmacie et de fierté !

L'Événement des pharmaciens 2017 a eu lieu à Québec les 1er et 2 juin derniers. Ce fut l'occasion pour nous, pharmaciens, de fêter la pharmacie et les pharmaciens comme soignants. En effet, le 4 juillet 1617, il y a 400 ans, Louis Hébert, sa femme, Marie Rollet, et leurs trois enfants survivants débarquaient à Québec, constituant ainsi la première famille de colons à s'établir en Nouvelle-France. Par la même occasion s'établissait le premier apothicaire de la Nouvelle-France. Nos racines pharmaceutiques remontent donc loin dans le temps.

Ce premier colon démontrait des qualités de pharmacien hors pair. Aventurier et courageux, il faut l'être pour faire ses études en pharmacie ! Cependant, ce ne sont peut-être pas les qualificatifs que je nous attribuerais en premier. Cet apothicaire, n'a-t-il pas traversé l'Atlantique dans des conditions misérables et n'est-il pas arrivé ici avec tout à bâtir ? Je ne suis pas certaine que nous soyons tous aussi aventuriers que lui.

À l'époque, on lui accordait déjà une confiance hors du commun. Il partageait son expertise et apprenait de ses compatriotes des Premières Nations. Là, je nous reconnais très bien. Rigoureux, experts, prêts des gens et généreux de notre savoir.

Il avait ce qu'on appelle de la « résilience », c'est-à-dire la capacité de réussir à vivre de façon positive en dépit du stress ou de l'adversité. La profession se développe à une vitesse vertigineuse, surtout depuis deux décennies. Les pharmaciens et pharmaciennes de chez nous ont vécu bien des défis et bien des embûches ces dernières années. Grâce à notre détermination, nous irons encore loin. Ce pionnier est vraiment une réelle source d'inspiration.

Les sœurs aussi ont également joué un rôle de premier ordre dans le développement de la pharmacie en nouvelle-France. En effet, jusqu'à la fin du 19^e siècle, l'apo-

thicaierie était le pivot des hôpitaux. Jeanne Mance, fondatrice de l'Hôtel-Dieu de Montréal, avait aménagé l'espace destiné à fabriquer des médicaments. Avec Judith Moreau de Brésolles, apothicaire et première supérieure des religieuses hospitalières de l'Hôtel-Dieu de Montréal, elle cultivait un jardin de plantes et d'herbes médicinales, annexé à l'établissement. Judith Moreau de Brésolles était reconnue pour ses talents d'apothicaire, fabriquant des médicaments miraculeux.

À ma grande surprise, en écoutant les vidéos sur l'histoire de la pharmacie au Québec, préparées pour souligner l'Événement des pharmaciens 2017, j'ai appris que les sœurs apothicaires exerçaient déjà la pharmacie clinique. Elles travaillaient en étroite collaboration avec les médecins. Elles accordaient une grande importance au suivi de la thérapie médicamenteuse en allant vérifier directement les résultats de leurs concoctions auprès des malades. Et moi qui pensais que Linda Strand avait révolutionné la pharmacie ! Elle demeure tout de même la source du souffle pharmaceutique qui m'habite.

Lorsque je me remémore le passé, je constate que nos sources sont inspirantes et toujours actuelles. Experts du médicament, personnes de confiance, généreux et proches des gens, résilients et déterminés, les pharmaciens et pharmaciennes ont sans aucun doute de quoi être très fiers de leur profession. Bon 400^e à tous ! ■

Texte rédigé par **Sarah Saudrais Janecek**, B. Pharm., M.Sc., Pharmacie Jean-François Trudel, Valérie Breton et Sarah Saudrais Janecek.

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

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

Texte original soumis le 18 avril 2017.

Texte final remis le 25 avril 2017.

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

Responsables de cette chronique :

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

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

Ajustement de l'insuline, une affaire d'équipe

Discussion

La prise en charge du suivi et de l'ajustement de l'insulinothérapie d'un patient diabétique implique d'abord de déterminer des cibles thérapeutiques. Un contrôle strict des glycémies permet surtout de prévenir les complications microvasculaires à long terme. L'impact sur les complications macrovasculaires serait moins bien démontré, mais il semblerait positif selon certaines données¹. Ce contrôle n'est cependant pas sans risque. En effet, dans l'étude ACCORD, les patients recevant un traitement intensif pour maîtriser leur glycémie ($HbA1c < 6,0 \%$), comparativement à un traitement classique ($HbA1c$ entre 7,0 et 7,9 %), ont eu un taux de mortalité plus élevé². Les patients à l'étude avaient en moyenne 62 ans, étaient diabétiques depuis 10 ans en



Objectifs d'apprentissage

1. Reconnaître les différents facteurs pouvant influencer sur l'ajustement de l'insuline.
2. Individualiser les cibles thérapeutiques des patients diabétiques traités par insuline.
3. Prendre en charge le suivi et l'ajustement d'un patient sous insulinothérapie.



Présentation du cas clinique

Madame L.B, 81 ans, est atteinte de diabète de type 2 et traitée par du gliclazide MR 60 mg po die am et de l'insuline glargine 36 unités die hs. Elle est également connue pour insuffisance rénale chronique (créatinine de base à 140 $\mu\text{mol/L}$, clairance à la créatinine autour de 35 mL/min), maladie coronarienne athérosclérotique stable, début de démence et ostéoporose. Elle vit dans une résidence de personnes âgées, mais gère elle-même sa médication. Le pharmacien d'officine s'occupe du suivi ainsi que de l'ajustement du traitement du diabète depuis quelques mois. Les objectifs thérapeutiques visés, tels que discutés préalablement avec le médecin traitant, sont : HbA1c autour de 8,0 % et hypoglycémies à éviter.

La patiente sort ce jour de l'hôpital. Elle a été hospitalisée pour une gastro-entérite (vomissements et diarrhées) ayant mené à une déshydratation et à une insuffisance rénale aiguë (créatinine augmentée à 254 $\mu\text{mol/L}$).

Les résultats de laboratoire datant d'aujourd'hui sont les suivants : créatinine demeurant élevée à 190 $\mu\text{mol/L}$ (en diminution), électrolytes normaux, urée normalisée, HbA1c = 7,6 %. Patient réhydratée à l'hôpital; recommence tout juste à manger.

La patiente recevait 25 unités d'insuline glargine à l'hôpital et le gliclazide a été suspendu. Les glycémies à jeun à l'hôpital étaient en moyenne de 8,5 mmol/L. L'ordonnance de départ indique de reprendre telle quelle la médication du domicile.

moyenne, avaient des antécédents de maladie cardiovasculaire ou présentaient plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire et un taux initial d'HbA1c de 8,1 %². On a remarqué une diminution rapide de l'HbA1c atteignant 6,4 % dans le groupe intensif, comparativement à 7,5 % dans le groupe classique².

Les cibles d'HbA1c visées devraient être déterminées en considérant les bénéfices et les risques associés à l'utilisation d'un régime intensifié en vue de maîtriser le diabète^{1,2}. Chez la plupart des patients diabétiques, une HbA1c < 7,0 % est acceptable¹. Certains patients diabétiques de type 2 bénéficieront d'une HbA1c à 6,5 % pour réduire le risque de néphropathie et de rétinopathie¹. Cependant, dans certaines occasions, le but est de maintenir le confort du patient en évitant les complications à court terme, telles que les hypoglycémies et les hyperglycémies sévères. Une HbA1c de 8,5 % maximum peut être visée chez des patients avec une espérance de vie limitée, un diabète de longue date difficile à maîtriser, un niveau de dépendance fonctionnelle élevé, un risque élevé d'hypoglycémie, des antécédents d'hypoglycémie grave ou des risques de non-reconnaissance de l'hypoglycémie, la présence d'une maladie coronarienne répandue ou d'affections concomitantes multiples¹.

En ce qui concerne les glycémies capillaires, les cibles glycémiques permettant d'atteindre une HbA1c $\leq 7,0$ % se situent entre 4,0-7,0 mmol/L à jeun et 5,0-10,0 mmol/L 2 heures post prandiale (2hpc) (diabète type 1 et type 2)¹.

Si la cible d'HbA1c $\leq 7,0 \%$ ne peut être atteinte, il faut viser une glycémie 2hpc entre 5,0 et 8,0 mmol/L (diabète type 1 et type 2). La glycémie à jeun et la glycémie postprandiale sont toutes deux en corrélation avec le risque de complications et contribuent au taux d'HbA1c¹.

Certains facteurs, indépendants de la glycémie, peuvent faire varier l'HbA1c. Les facteurs faisant faussement baisser la valeur d'HbA1c sanguine sont liés au remplace-

S

Patiente hospitalisée récemment pour gastro-entérite. Elle mentionne qu'elle reprend l'alimentation orale en petite quantité seulement.

O

- Patiente de 81 ans.
- Diabète de type 2 sous gliclazide MR 60 mg po die am et insuline glargine 36 unités die hs, MCAS, début de démence. Cibles thérapeutiques : HbA1c autour de 8,0 % et hypoglycémies à éviter.
- Hospitalisation récente pour gastro-entérite : insuffisance rénale aiguë pas complètement résolue, en plus d'une insuffisance rénale chronique.
- Créatinine élevée à la sortie à 190 $\mu\text{mol/L}$, HbA1c = 7,6 %, électrolytes normaux, urée normalisée. Créatinine de base à 140 $\mu\text{mol/L}$ et clairance usuelle autour de 35 mL/min.

A

Insuffisance rénale aiguë en résolution, perturbation de l'élimination rénale possible de l'insuline. Gastro-entérite en résolution : vomissements et diarrhées cessés, mais l'alimentation po demeure difficile. Situations augmentant le risque d'hypoglycémie chez cette patiente. Objectifs du traitement du diabète chez cette patiente : sécurité.

P

- Reprendre insuline glargine à raison de 25 unités une fois par jour au coucher (réduction de la dose de 30 % environ).
- Reprendre gliclazide MR à 30 mg 1 fois par jour (dose réduite).
- Suivi des glycémies dans quatre jours pour ajustement de l'insuline glargine. Augmentation de deux unités tous les quatre à sept jours selon glycémies. Reprendre gliclazide MR à 60 mg 1 fois par jour dans quatre à sept jours selon les glycémies.
- Informer l'infirmière de la résidence qu'il lui faut mesurer la glycémie capillaire de la patiente et nous faire parvenir les résultats tous les quatre à sept jours, le temps du réajustement.
- Rédiger l'ordonnance et saisir au dossier. Aviser la patiente de l'ajustement.
- Refaire mesure de la créatinine et des électrolytes dans une semaine. Rédiger l'ordonnance et saisir au dossier.
- Refaire HbA1c dans trois mois.
- Enseignement et conseils à la patiente et à l'infirmière sur l'importance de poursuivre la réhydratation à domicile et de reconnaître les signes et les symptômes d'hypoglycémie.
- Communiquer avec le médecin traitant pour l'informer des changements.
- Incrire suivi des glycémies dans quatre jours dans l'agenda de la pharmacie, dans sept jours pour la créatinine et les électrolytes, et dans trois mois pour l'HbA1c.

ment accéléré des globules rouges chez des patients avec hémolyse, sous érythropoïétine, hémodialysés, ou avec anémie supplémentée³. Les facteurs faisant faussement élever la valeur d'HbA1c sanguine sont liés au remplacement ralenti des globules rouges en raison d'une déficience en fer, en folates et en vitamine B12 causant de l'anémie, ainsi que d'une insuffisance rénale avec taux d'urée augmenté³. Il est donc important de s'assurer que la valeur d'HbA1c est corrélée avec les glycémies capillaires. Il peut être pertinent de refaire une HbA1c après la correction de ce type de situation.

Principe d'ajustement de l'insulinothérapie^{1,4,5}

1. L'ajustement de l'insuline devrait se faire selon le recueil des valeurs glycémiques des sept derniers jours, idéalement. On peut faire des ajustements plus rapides dans le cas d'une insuline basale administrée au coucher selon les risques d'hypoglycémie du patient.
2. Comprendre la pharmacocinétique des différentes insulines administrées au patient. Par exemple, l'insuline ultrarapide administrée au déjeuner influera sur la glycémie 2 h PC déjeuner ou AC dîner. L'insuline rapide administrée 30-45 minutes avant le déjeuner influera sur la glycémie AC dîner. L'insuline intermédiaire ou lente administrée au souper ou au coucher influera sur la glycémie AC déjeuner.
3. Reconnaître les facteurs temporaires pouvant expliquer une variation des glycémies : insuffisance rénale aiguë, infections, sport, changement d'habitudes alimentaires, prise de médicaments (p. ex., cortisone), ainsi que les facteurs à moyen et long termes (p. ex., perte de poids, chirurgie bariatrique, ajout de certains médicaments comme les agonistes GLP1).
4. Effectuer un ajustement de l'insuline si absence de facteurs temporaires expliquant la variation de la glycémie. Un réajustement des doses d'insuline peut être nécessaire en présence de facteurs temporaires pour assurer la sécurité du patient (p. ex., insuffisance rénale aiguë). Il faut modifier la dose d'une insuline à la fois.
5. Corriger les hypoglycémies en premier lieu : réduire de 2 à 4 unités la dose d'insuline responsable et réévaluer après 24 heures. L'association américaine du diabète 2017 définit maintenant l'hypoglycémie sérieuse et cliniquement significative comme une valeur $< 3,0$ mmol/L. La valeur d'alerte d'hypoglycémie est quant à elle de $\leq 3,9$ mmol/L⁴.
6. Corriger ensuite les hyperglycémies (débuter avec la glycémie la plus élevée ou celle du matin à jeun si hyperglycémies à plusieurs moments). Augmenter de 1 à 4 unités la dose d'insuline responsable selon le risque d'hypoglycémie du patient (personnes âgées, atteinte rénale, dépendance fonctionnelle, etc.). Attendre un minimum de deux à quatre jours avant de faire un autre ajustement.

La fréquence de suivi de l'HbA1c recommandée est tous les six mois chez les patients diabétiques stables ayant atteint leurs cibles glycémiques et tous les trois mois lorsque le patient n'a pas atteint les cibles glycémiques ou lors d'un ajustement de la thérapie¹.

Acte pharmaceutique facturable

Rencontre suivi, code KF. ■

Références

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

1. **Canadian diabetes association. Canadian Journal of Diabetes. Can J Diabetes 2013; 37 (suppl 1): S1-S212.**
2. **The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Eng J Med 2008; 358:2545e59.**
3. McCulloch David K, MD. Estimation of blood glucose control in diabetes mellitus. In : Uptodate, post TW (Ed), Uptodate, David M Nathan, MD, Joseph I Wolfsdorf, MB, BCh. (Cité le 11 avril 2017.)
4. **Standards of Medical Care in Diabetes-2017: Summary of Revisions. Diabetes Care 2017; 40:S4.**
5. Ricard C. L'ajustement de l'insuline au quotidien. Le médecin du Québec [En Ligne.] 2001 [Cité le 11 avril 2017.]; 36(12) : 91-95 <http://www.fmoq.org/Documents/MedecinDuQuebec/decembre-2001/091-095RICARD61201.pdf>



eCortex^{ca}

Répondez à ces questions en vous rendant sur eCortex.

Date limite : 8 juin 2018. Donne 4 UFC.

1. Lequel parmi les énoncés suivants est faux ?

- A. Un contrôle strict des glycémies permet surtout de prévenir les complications macrovasculaires à long terme.
- B. On peut viser une HbA1c de 8,5 % maximum chez certains patients (par exemple : patients avec une espérance de vie limitée, un diabète de longue date difficile à maîtriser, un niveau de dépendance fonctionnelle élevé, etc.).
- C. Les facteurs faisant faussement augmenter la valeur d'HbA1c sanguine sont liés au remplacement ralenti des globules rouges.
- D. La fréquence de suivi de l'HbA1c recommandée est tous les trois mois, lorsque le patient n'a pas atteint les cibles glycémiques ou lors d'un ajustement de thérapie.

Texte rédigé par **Thomas Weil**, docteur en Pharmacie, M.Sc. Pharmacologie appliquée, et **Alexandre Campeau Calfat**, Pharm. D., Pharmacie François Lalande, Montréal.

Révision : Sandra Bélanger, B. Pharm., Faculté de pharmacie, Université Laval, ville de Québec.

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

Texte original soumis le 13 mars 2017.

Texte final remis le 13 avril 2017.

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

Responsable de cette chronique :



Sandra Bélanger, B. Pharm.



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

Jus de fruits et médicaments : toujours compatibles ?

Le premier rapport sur les interactions entre un jus de fruits et un médicament a été publié en 1991, lorsqu'une équipe de recherche a mis en évidence l'impact du jus de pamplemousse sur l'AUC (aire sous la courbe) de la félodipine¹. Le jus de pamplemousse avait entraîné une multiplication par trois de l'AUC, alors que le jus d'orange n'avait eu aucun impact. Depuis, diverses études ont mis en évidence l'impact du jus de pamplemousse sur l'absorption des médicaments, des cytochromes P450 et de la glycoprotéine P (P-gp)². En 2002, lors d'une étude d'impact des jus de fruits sur la



Objectifs d'apprentissage

1. Savoir quels sont les jus de fruits qui peuvent entraîner des interactions.
2. Connaître les mécanismes impliquant les interactions avec les jus de fruits.
3. Évaluer l'impact des jus de fruits sur la pharmacothérapie.



Cas clinique (Présentation du patient)

Monsieur P, 68 ans, transplanté cardiaque, vient ce jour à la pharmacie en raison d'un ajustement de la baisse de dose de sirolimus (Rapamune^{MD}). En effet, la concentration plasmatique s'est révélée trop élevée. En discutant avec ce patient, vous apprenez qu'il a commencé à boire du jus de pamplemousse il y a quelques semaines. Il s'est fait dire qu'il devait arrêter et est assez mécontent. Il demande s'il doit aussi cesser la prise de son jus d'orange matinal.

pharmacocinétique de la fexofénadine, les auteurs ont observé une baisse significative de l'AUC avec les jus de pamplemousse, d'orange et de pomme, alors qu'une hausse était attendue en raison de l'inhibition de la P-gp. Le mécanisme impliqué a été l'inhibition d'un transporteur des anions organiques peptidiques (ou Organic Anion Transporting Polypeptide [OATP])³.

Dans cet article, nous reverrons les différents transporteurs et enzymes impliqués dans l'absorption des médicaments et insisterons plus particulièrement sur ceux impactés par les jus de fruits.

Rappel sur les cytochromes et la P-gp

Les cytochromes P450 sont responsables de la formation de métabolites plus hydrophiles pour en favoriser l'élimination. Bien que majoritairement concentrées au niveau du foie, ces isoenzymes se retrouvent également au niveau des reins, des poumons, ainsi que tout au long du tractus gastro-intestinal, raison pour laquelle le métabolisme de certains substrats est modulé en fonction de l'activité enzymatique extra-hépatique⁴. L'inhibition et l'induction de ces isoenzymes sont des causes majeures d'interactions médicamenteuses.

La glycoprotéine P (P-gp), quant à elle, diminue la biodisponibilité de certains médicaments en favorisant l'efflux des molécules vers la lumière intestinale⁵. Faisant partie de la grande famille des transporteurs ABC, la P-gp agit comme pompe à efflux dans un ensemble de tissus et engendre un phénomène de multirésistance aux médicaments (MDR)⁶.

Le jus de pamplemousse est un inhibiteur irréversible connu du CYP450 3A4 et de la P-gp; il augmente donc la biodisponibilité de nombreux médicaments, pouvant ainsi causer des effets indésirables (par exemple, une insuffisance rénale aiguë sous inhibiteur de la calcineurine). Ces interactions sont bien connues et nécessitent l'évitement de jus de pamplemousse en raison d'une inhibition irréversible^{2,4}. Ce sont les molécules des furanocoumarines (6',7'-dihydroxybergamottine) qui sont responsables de l'inhibition



Cas clinique
1/1
(Résolution)

Le sirolimus, un inhibiteur de la mTor indiqué en transplantation, est métabolisé par le CYP3A4 entérique et le substrat de la P-gp. Sa biodisponibilité d'environ 15 % est impactée par les inhibiteurs puissants du 3A4. Il n'y a pas de données sur un éventuel transport via les OATP et, selon la monographie, le médicament peut être pris avec de l'eau et du jus d'orange. Il n'y a donc pas de risque pour le patient de poursuivre la prise du médicament avec ce jus.

irréversible du CYP3A4 dans le cas du jus de pamplemousse^{4,6,7}. Les furanocoumarines sont aussi présentes dans d'autres agrumes (orange de Séville, limes, pomelos) et peuvent entraîner des interactions. Les oranges n'en contiennent pas⁴. Le jus de canneberge peut inhiber certains cytochromes (2C9, 3A4), mais surtout *in vitro*. Il est possible qu'une très grande consommation (1,5 litre) ou une prise chronique puisse avoir un impact (augmentation INR par warfarine par exemple)⁸.

Transporteurs anioniques et cationiques

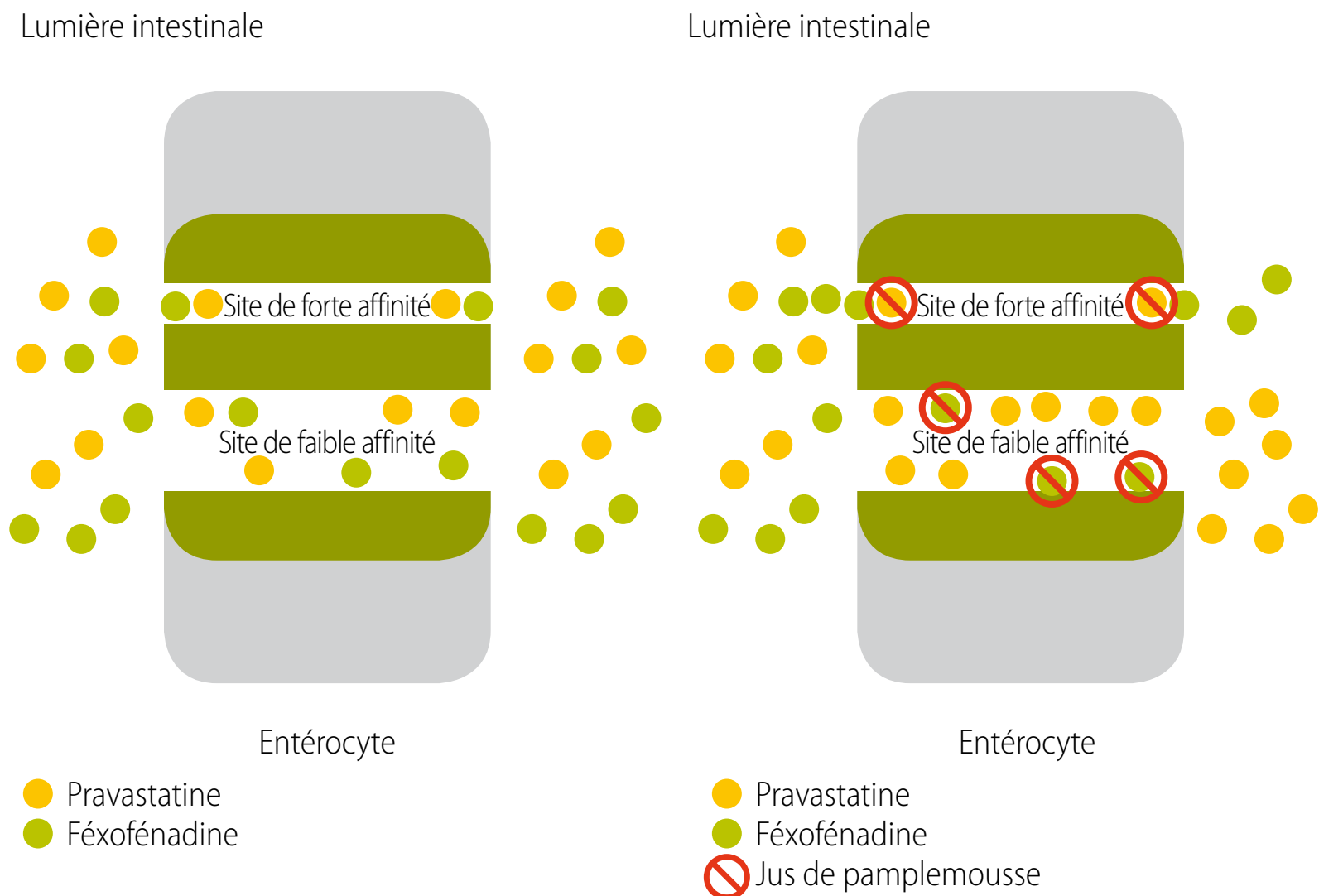
À l'inverse des transporteurs ABC, les transporteurs dits « solute carrier » (SLC) agissent en favorisant l'absorption de plusieurs substrats endogènes et exogènes. Divisés en trois grandes familles, les SLC se retrouvent dans tout l'épithélium humain et facilitent de façon générale le transport des cations (OCT), de larges anions protidiques (OATP) et de petits anions hydrophiles (OAT). Les OATP ont à leur tour été divisés en sous-groupes, les mieux caractérisés étant les OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3 et OATP2B1^{6,9}. Ces transporteurs aident entre autres au transport des antagonistes de l'angiotensine II (ARA), des inhibiteurs de conversion de l'angiotensine (IECA), des statines, des β -bloqueurs ainsi que de certains antibiotiques. Tout comme pour les CYP450 et la P-gp, c'est au niveau des OATP entériques qu'interagissent principalement les jus de fruits étudiés⁶.

Interactions liées aux transporteurs

Les jus de fruits n'ont pas été les premiers impliqués dans les interactions via les OATP. La multiplication par sept de l'AUC de la rosuvastatine par la ciclosporine a été notamment expliquée par une inhibition de l'OATP1B1 et justifie une contre-indication de l'association dans la monographie canadienne de la statine¹⁰.

Les jus de fruits contiennent différents métabolites, notamment des flavonoïdes. Ces métabolites sont probablement responsables de l'inhibition des transporteurs : la naringine contenue dans les jus de pamplemousse est responsable de l'inhibition de l'OATP1A2 et de l'OATP2B1. D'autres flavonoïdes, tels que l'hespéridine contenue

I Mécanisme d'inhibition de l'OATP2B1 par le jus de pamplemousse pour la fexofénadine et la pravastatine



dans les jus d'orange et de pomme, inhiberaient également certains de ces transporteurs. Notons aussi que les molécules des catéchines du thé vert peuvent avoir le même impact sur les OATP^{6,7,11}.

Contrairement au jus de pamplemousse qui inhibe le métabolisme intestinal de façon irréversible, et ce, pendant plusieurs jours, il a été démontré que l'inhibition des OATP est réversible en moins de quatre heures. Ainsi, il est possible de minimiser ces interactions en espaçant de quatre heures la prise du jus et du médicament ^{6,7,11}.

Différentes études pharmacocinétiques ont été réalisées sur des sujets sains. Cependant, la quantité de jus ingérée varie d'une étude à l'autre, tout comme la composition en flavonoïdes du jus utilisé. Les quantités de jus varient entre 100 mL et 1200 mL ^{6,7,11}. Prenons quelques médicaments comme exemples.

La fexofénadine est un antihistaminique de 2^e génération métabolisé par le CYP450 3A4 transporté au niveau intestinal par la P-gp et l'OATP1A2. Les études ont montré qu'un verre de 300 mL de jus de pamplemousse peut réduire environ de

I Principales interactions entre jus et médicaments

Médicament	Enzyme impactée	Modification moyenne de l'AUC	Jus impliqué	Commentaire
Aliskiren	OATP1A2 OATP2B1	Diminution 60 %	Orange, pomme et pamplemousse	Faible biodisponibilité et faible passage par diffusion passive. Fort impact de l'interaction
Aténolol	OATP1A2	Diminution 40 %	Orange et pomme	Efficacité clinique moindre pour le traitement des pathologies cardiaques
Ciprofloxacine	OATP1A2	Diminution 20 %	Orange	Risque de baisse d'efficacité de l'antibiotique
Fexofénadine	OATP1A2	Diminution 40-50 %	Orange, pomme et pamplemousse	Efficacité clinique moindre pour le traitement des symptômes allergiques
Lévofloxacine	OATP1A2	Diminution 7 %	Orange	Diminution non significative
Lévothyroxine	OATP1A2	Diminution 11 %	Pamplemousse	Diminution non significative. Nombreux autres transporteurs impliqués
Nadolol	OATP1A2	Diminution 85 %	Thé vert	Réduction de la maîtrise de la tension artérielle démontrée
Colchicine	P-gp	Augmentation 50 %	Jus de pamplemousse	La monographie recommande d'éviter la consommation de jus de pamplemousse
Simvastatine	CYP3A4	Augmentation 260 %	Jus de pamplemousse	AUC augmente de seulement 90 % si le jus est pris 12h après la statine
Atorvastatine	CYP3A4	Augmentation 80 %	Jus de pamplemousse	L'augmentation de l'AUC ne dépend pas du moment de la prise du jus
Amiodarone	CYP3A4	Augmentation 50 %	Jus de pamplemousse	La concentration maximale augmente de 84 %

moitié l'AUC du médicament, alors qu'on aurait pu s'attendre à l'inverse via l'inhibition du CYP3A4 et de la P-gp^{7,11}.

On connaît bien les interactions entre les cations divalents et les fluoroquinolones, mais, en 2002, une première étude a montré une réduction de 22 % de la concentration maximale observée (C_{max}) et de l'AUC pour une dose de 500 mg de ciprofloxacine après la prise de 355 mL de jus d'orange non enrichi en calcium. Les auteurs ont pensé que les OATP jouaient un rôle dans cette interaction¹². On sait à présent que la ciprofloxacine et d'autres fluoroquinolones, comme la lévofloxacine, sont des substrats de l'OATP1A2⁹. Étant donné que l'efficacité d'un traitement par fluoroquinolones dépend du ratio AUC/CMI (aire sous la courbe sur concentration minimale inhibitrice, donc antibiotique concentration-dépendant), une réduction de l'absorption de ces antibiotiques peut avoir un impact sur la manifestation de résistances par une concentration sanguine sous-thérapeutique. Il convient donc de conseiller aux patients d'espacer la prise de ces antibiotiques avec les jus de fruits, tout comme avec les produits laitiers.

On peut citer d'autres médicaments dont l'absorption est réduite par la prise de jus d'orange, de pomme ou de pamplemousse : certains β -bloquants hydrophiles comme l'aténolol (réduction de 40 % environ) ou le nadolol (réduction de 85 % par le thé vert), l'hormone thyroïdienne T4 (réduction d'environ 10 %), ou encore l'inhibiteur de la rénine, l'aliskirène (réduction d'environ 60 %). Diverses revues de la littérature médicale citées dans cet article font le point sur les connaissances à ce jour et un résumé disponible sur le site du *Pharmacist's letter*, sous « OATP Drug Interactions », permet de retrouver la plupart des médicaments pour lesquels l'impact a été étudié.

Il est intéressant de noter que certains substrats des OATP ne sont pas affectés par les jus de fruits. Par exemple, la pravastatine est un substrat de l'OATP2B1 pour lequel on ne retrouve aucune interaction avec le jus de pamplemousse. L'interaction entre jus et médicaments dépend de l'affinité du substrat pour son site de liaison sur l'OATP. Une étude *in vitro* apporte un début d'explication : l'OATP2B1 contient deux sites de transport ayant respectivement une forte et une faible affinité pour la pravastatine et la fexofénadine. En présence de jus de pamplemousse, le transport de la fexofénadine a été fortement inhibé via le site de faible affinité, mais pas la pravastatine. À l'inverse, le jus de pamplemousse a bloqué le transport via le site de forte affinité pour la pravastatine et non pour la fexofénadine. Or un site de faible affinité peut transporter plus de molécules, car la concentration pour atteindre la saturation est plus élevée. À l'inverse, un site de forte affinité est plus rapidement saturable avec une vitesse de transport plus faible. Étant donné qu'aux concentrations thérapeutiques ces deux médicaments sont principalement transportés par le site de faible affinité, seule la

fexofénadine interagit avec le jus de pamplemousse⁶. La **figure 1** résume ce phénomène. Une autre hypothèse est que la pravastatine est suffisamment lipophile pour diffuser passivement sans l'aide du système de transporteurs¹¹.

Ce qu'il faut retenir, c'est que la présence de multiples transporteurs aux sites de liaison variés et la possibilité de diffusion passive rendent la prédiction des interactions entre les jus et les médicaments très difficile.

Le **tableau 1** fait la synthèse des données figurant dans les revues de la littérature médicale disponibles à ce jour^{6,7,11}.

Conclusion

Les interactions des autres jus de fruits sont moins connues que celles avec le jus de pamplemousse en ce qui concerne le CYP3A4 et la P-gp. En pratique, on peut recommander à nos patients de prendre leurs médicaments avec de l'eau et d'espacer de quatre heures la prise de jus de fruits autres que de pamplemousse, surtout pour les médicaments dont l'interaction est documentée. Pour les autres médicaments, la prudence est de rigueur, sauf si la monographie indique qu'il est possible de les prendre avec un jus. Par contre, on ignore l'impact de la consommation des fruits entiers sur l'absorption des médicaments. ■

Références

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

1. Bailey D, Spence J, Munoz C, Arnold JMO. Interaction of citrus juices with felodipine and nifedipine. *The Lancet*. Févr 1991; 337(8736):268-9.
2. Seden K, Dickinson L, Khoo S, Back D. Grapefruit-drug interactions. *Drugs*. 24 déc 2010; 70(18):2373-407.
3. Dresser GK, Bailey DG, Leake BF, Schwarz UI, Dawson PA, Freeman DJ, et coll. Fruit juices inhibit organic anion transporting polypeptide-mediated drug uptake to decrease the oral availability of fexofenadine. *Clin Pharmacol Ther*. Janv 2002; 71(1):11-20.
4. Bailey DG, Dresser G, Arnold JMO. Grapefruit-medication interactions: Forbidden fruit or avoidable consequences? *Can Med Assoc J*. 5 mars 2013; 185(4):309-16.
5. Domínguez-Avila JA, Wall-Medrano A, Velderrain-Rodríguez GR, Chen C-YO, Salazar-López NJ, Robles-Sánchez M, et coll. Gastrointestinal interactions, absorption, splanchnic metabolism and pharmacokinetics of orally ingested phenolic compounds. *Food Funct*. 2017; 8(1):15-38.
6. An G, Mukker JK, Derendorf H, Frye RF. Enzyme- and transporter-mediated beverage-drug interactions: An update on fruit juices and green tea. *J Clin Pharmacol*. Déc 2015; 55(12):1313-31.
7. Dolton MJ, Roufogalis BD, McLachlan AJ. Fruit juices as perpetrators of drug interactions: the role of organic anion-transporting polypeptides. *Clin Pharmacol Ther*. Nov 2012; 92(5):622-30.
8. Srinivas NR. Cranberry juice ingestion and clinical drug-drug interaction potentials; review of case studies and perspectives. *J Pharm Pharm Sci Publ Can Soc Pharm Sci Soc Can Sci Pharm*. 2013; 16(2):289-303.

9. Roth M, Obaidat A, Hagenbuch B. OATPs, OATs and OCTs: the organic anion and cation transporters of the SLCO and SLC22A gene superfamilies: OATPs, OATs and OCTs. *Br J Pharmacol.* Mars 2012; 165(5):1260-87.
10. Simonson SG, Raza A, Martin PD, Mitchell PD, Jarcho JA, Brown CDA, et al. Rosuvastatin pharmacokinetics in heart transplant recipients administered an antirejection regimen including cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther.* Août 2004; 76(2):167-77.
11. Bailey DG. Fruit juice inhibition of uptake transport: a new type of food-drug interaction. *Br J Clin Pharmacol.* nov 2010; 70(5):645-55.
12. Neuhofel AL, Wilton JH, Victory JM, Hejmanowsk LG, Amsden GW. Lack of bioequivalence of ciprofloxacin when administered with calcium-fortified orange juice: a new twist on an old interaction. *J Clin Pharmacol.* Avr 2002; 42(4):461-6.
13. PL Detail-Document, OATP Drug Interactions [Internet]. Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter. 2014 [Cité 16 févr 2017.] www.pharmacistsLetter.com



eCortex.ca

Répondez à ces questions en vous rendant sur eCortex.

Date limite : 8 juin 2018. Donne 4 UFC.

2. Parmi les médicaments suivants, quel est celui pour lequel vous devez mentionner à votre patient que la prise d'un jus de fruit pourrait réduire son efficacité ?

- | | |
|-----------------------|--------------------------|
| A. Cétirizine | B. Ciprofloxacine |
| C. Propranolol | D. Naproxène |
| E. Tiotropium | |

Texte rédigé par **Réjean Lemay**, B. Pharm., C.P.H., M.B.A., pharmacien-propiétaire, Réjean Lemay, pharmaciens Inc., Brownsburg-Chatham, chargé de cours à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et chargé d'enseignement clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval.

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

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

Texte original soumis le 2 juin 2017.

Texte final remis le 4 juin 2017.

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

Responsable de cette chronique :



Nancy Desmarais, B. Pharm.



Julie Martineau, B. Pharm.

Les probiotiques : aspects pratiques en pharmacie

Au début du 20^e siècle, Metchnikoff associe la longévité à la consommation de lait fermenté par certaines bactéries lactiques. Au fil des années, plusieurs expériences menées sur des micro-organismes ont été réalisées dans le but de démontrer leurs effets préventifs et thérapeutiques. En 2001, l'OMS a défini un probiotique comme

Objectifs d'apprentissage



1. Déterminer la place et le rôle des probiotiques dans la prévention et le traitement des diarrhées dues aux antibiotiques.
2. Déterminer le rôle des probiotiques dans différentes applications cliniques.
3. Conseiller les patients sur l'utilisation optimale et le choix des probiotiques.

I Critères aidant à sélectionner les micro-organismes potentiellement probiotiques

- Absence de toxicité ou de pathogénicité
- Possibilité de production à grande échelle
- Absence de gènes de résistance aux antibiotiques transférables
- Propriétés organoleptiques, technologiques
- Propriétés culturelles (conditions de croissance, résistance à l'acide)
- Impact sur un biomarqueur précis (inhibition de la croissance ou perturbation de la virulence de *C. difficile*)

étant un micro-organisme vivant qui, lorsqu'administré en nombre suffisant, confère à l'hôte un bienfait, au-delà de l'apport nutritif¹.

Il est important de comprendre que le terme « probiotique » est général et qu'en conséquence tous les probiotiques ne sont pas équivalents.

On attribue plusieurs attributs préventifs et thérapeutiques aux probiotiques, si bien que l'industrie agro-alimentaire les a intégrés dans plusieurs aliments. Lorsqu'un probiotique est homologué pour ingestion sous forme d'aliment ou de supplément, il est jugé sécuritaire. Ce n'est pas parce qu'un probiotique a été ajouté à un aliment, comme un yogourt, qu'il apporte nécessairement un effet bénéfique.

Les études visant à démontrer l'efficacité des probiotiques dans certaines maladies sont souvent complexes et les données probantes qui appuient leur utilisation sont limitées. Par contre, il existe des essais cliniques randomisés de qualité. Après avoir déterminé les critères approuvés par Santé Canada et les qualités d'un probiotique optimal, nous allons aborder la place des probiotiques dans deux indications reconnues, soit la prévention et le traitement des diarrhées associées aux antibiotiques (DAA). Comment conseiller les patients sur l'utilisation optimale et le choix des probiotiques en pharmacie communautaire ?

Les critères de sélection des micro-organismes considérés comme potentiellement probiotiques ont été déterminés par différents organismes réglementaires et sont illustrés au **tableau I**^{1,2}. Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et l'Organisation des Nations Unies (ONU) pour l'alimentation et l'agriculture, un probiotique devrait survivre à son passage dans le tube digestif, d'où l'importance de la formulation. Il devrait avoir un effet bénéfique spécifique pour la santé, souvent démontré par des épreuves *in vitro*³.

De plus, un probiotique doit être stable. Au Canada, les fabricants d'aliments et de suppléments probiotiques sont tenus de préciser le nombre de bactéries qui devraient être vivantes et actives au terme de la durée de conservation du produit, et pas seulement quelques jours après la fabrication des produits, comme c'est souvent le cas².

Plusieurs allégations relatives aux probiotiques sont associées à la santé digestive. En effet, le microbiote intestinal comprend une grande diversité et quantité de micro-organismes. On dénombre environ 1 000 à 1 150 espèces de micro-organismes. Le microbiote intestinal contient 100 000 milliards de bactéries⁴. Plusieurs facteurs peuvent influencer sur l'équilibre du microbiote, dont l'alimentation (présence d'un antibiotique dans certains aliments), la prise d'antibiotiques, le tabac, l'environnement, les infections, l'âge et l'état de santé du patient. De plus en plus de données tentent de démontrer le rôle du microbiote sur la fonction immunitaire, métabolique, et sur la perméabilité intestinale⁵.

Les mécanismes d'action possible des probiotiques sont l'altération du microbiote intestinal, l'amélioration de la fonction de barrière des intestins et la modulation de la fonction immunitaire de l'hôte⁶.

Des dysbioses sont souvent des causes ou des conséquences de plusieurs pathologies. On cite l'obésité, le diabète, le syndrome métabolique, les maladies inflammatoires intestinales et la dermatite atopique⁷. Cependant, il faut être prudent avant de conseiller un probiotique pour ces pathologies. Il est important de vérifier les données probantes en la matière et la situation clinique du patient avant de recommander un probiotique.

Importance de la souche⁸

Les probiotiques sont classés par groupe (p. ex. : les bactéries lactiques), par genre (p. ex. : *Bifidobacterium sp.* ou *Lactobacillus sp.*), par espèce (p. ex. : *L. casei*, *L. plantarum*, *L. bulgaricus*, *L. johnsonii*) et par souche (p. ex. : DN-173 01, CL1285, GG). La souche est comme l'empreinte digitale du probiotique.

Les effets thérapeutiques et préventifs attribués aux probiotiques dans certaines indications sont liés à des souches bactériennes soutenues par des données probantes. La combinaison de plus d'une souche de probiotiques dans un même produit n'augmente pas nécessairement les effets bénéfiques de chaque souche et peut même nuire à l'activité connue d'une souche.

Conseils d'utilisation et particularités

- Avant de recommander un probiotique, il faut s'assurer de certains critères, dont sa composition, sa formulation (résistance au pH gastrique et aux sels biliaires).
- Les probiotiques sont contre-indiqués chez les patients qui souffrent d'un déficit immunitaire (VIH +, cancer, greffés, par exemple), chez ceux qui suivent un traitement par corticostéroïdes à long terme, ou encore chez les patients qui sont porteurs d'un cathéter veineux central.
- Cesser l'utilisation et consulter son pharmacien ou une ressource médicale si des symptômes digestifs se manifestent, ou s'aggravent au-delà de trois jours, comme de la diarrhée.
- Ne pas utiliser si l'on souffre de nausées, de fièvre, de vomissements, de diarrhées sanglantes ou de douleurs abdominales intenses.
- Éviter de recommander de prendre du yogourt avec des probiotiques, afin de prévenir la DAA. Il est préférable de recommander un probiotique avec une formulation et des souches optimales, et de faire un suivi avec les patients.
- Lors du choix du probiotique, il est important de considérer la ou les souches de la formulation.
- Les portions requises pour avoir un effet bénéfique, selon les études cliniques, sont souvent supérieures à ce que les consommateurs trouvent dans l'alimentation.
- Éviter de prendre le probiotique au même moment que l'antibiotique. Il est recommandé de laisser passer 2 à 4 heures entre la prise du probiotique et celle de l'antibiotique.
- Une conservation au *réfrigérateur* est conseillée pour certaines formulations.

De plus, la souche va influencer sur certains facteurs en termes de pharmacocinétique et de survie dans l'organisme du probiotique spécifique. La résistance à l'acide (pH gastrique) et aux sels biliaires est « souche dépendante ».

On ne peut pas extrapoler en attribuant à une souche les effets d'une autre. Il est donc crucial de rechercher les données probantes obtenues avec des produits finis.

Diarrhées associées aux antibiotiques (DAA)

Un des effets indésirables les plus fréquemment observés durant et après la prise d'un antibiotique est la diarrhée. L'incidence est de 5 % à 39 % et varie selon l'âge et la sensibilité du patient, l'environnement et la classe d'antibiotique, ainsi que sa durée et son dosage. La DAA peut apparaître jusqu'à huit semaines après l'arrêt de l'antibiothérapie. La notion de DAA varie dans la littérature médicale, mais la définition acceptée établit à plus de trois le nombre de selles liquides en 24 heures, associées à la présence ou non de douleurs abdominales ou autres effets indésirables. Environ le quart des

patients qui prennent des antibiotiques ont de la diarrhée à cause de l'altération de leur microbiote intestinal⁹.

Une méta-analyse de 2012 portant sur 63 études randomisées et contrôlées menées auprès de 11 000 patients montre que l'utilisation des probiotiques (particulièrement un mélange de *Lactobacillus*) peut diminuer le risque de DAA^{9,10}. Dans une autre méta-analyse de 22 études totalisant 3 096 patients, les probiotiques ont été associés à une réduction de 60 % de la DAA. Selon cette méta-analyse, les patients qui prenaient des probiotiques étaient significativement moins susceptibles d'avoir une DAA⁸. En 2010, McFarland a revu les données concernant l'efficacité et la sécurité de *S. boulardii*. Dans la DAA chez l'adulte, *S. boulardii* avait un effet protecteur significatif. Cependant, dans la plupart des études, le suivi était relativement court (de 0 à 4 semaines) après la fin de l'antibiothérapie¹¹.

Plus spécifiquement, les résultats de trois études randomisées et contrôlées (ERC) par placebo évaluant l'effet d'une combinaison de trois souches de *Lactobacillus acidophilus* CL1285, *Lactobacillus casei* LBC80R et *Lactobacillus rhamnosus* CLR2 ont démontré que ce probiotique permettait de réduire l'incidence (37 % à 65 %) et la durée (51 %) de la DAA^{12,14}. On retrouve cette formulation sous la marque Bio-K-Plus^{MD}.

Infections à *Clostridium difficile* (ICD)

On estime qu'environ 3 % des adultes en bonne santé et 20 % à 40 % des patients récemment hospitalisés sont porteurs de *C. difficile*. Environ 20 % à 50 % de ces patients développeront une diarrhée associée à *C. difficile*¹⁵.

Parmi les facteurs de risque de l'ICD, on cite les patients hospitalisés ou récemment hospitalisés, les patients sous antibiothérapie ou prenant des inhibiteurs de la pompe à protons, les patients âgés, les patients ayant eu une chirurgie ou une manipulation au niveau gastro-intestinal, les patients avec une maladie inflammatoire intestinale, les patients avec un déficit immunitaire, les patientes avec péripartum, et les patients avec hypoalbuminurie ou un bas niveau d'anticorps de toxines A et B¹⁵.

Des études ont porté sur l'utilisation des probiotiques dans l'ICD. Une méta-analyse publiée en 2012 et comprenant 20 ERC menées auprès de 3 818 patients, montre un possible bénéfice de l'utilisation de probiotiques en prévention et l'abrègement des symptômes de l'ICD postantibiotique. Les auteurs concluent à l'existence de preuves de qualité modérée en faveur de l'utilisation de probiotiques pour cette indication. La prudence est donc de mise avant la recommandation systématique d'un probiotique conjointement à un antibiotique pour la prévention et le traitement de l'ICD. Dans

cette méta-analyse, trois ERC réalisées avec une formulation spécifique de souches de *L. acidophilus* (CL1285), *L. casei* (LBC80R) et *L. rhamnosus* (CLR2) ont démontré une supériorité quant à la prévention de l'ICD^{16,17}.

D'ailleurs, compte tenu des études cliniques randomisées, Santé Canada a approuvé, en 2012, les allégations suivantes pour la formulation du Bio-K Plus : aide à réduire le risque de diarrhées associées aux antibiotiques et aide à réduire le risque de diarrhées associées à *C. difficile* chez des patients hospitalisés.

Au Québec, le nombre de cas et le taux d'incidence de la diarrhée associée à *C. difficile* (DACD) ont diminué en 2015-2016. Le taux d'incidence était de 5,9 par 10 000 jours-présence, alors qu'il était de 6,8 en 2014-2015 et de 7,2 en 2013-2014. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette baisse, dont l'amélioration des pratiques de prévention et l'ouverture de nouvelles installations hospitalières avec des chambres individuelles. Par contre, si le nombre de DACD a diminué en milieu hospitalier, le nombre de cas d'origine extrahospitalière (milieu communautaire) est passé de 730 en 2014-2015 à 909 en 2015-2016¹⁸.

Des études observationnelles réalisées avec les formulations commerciales de Probiolac^{MD} et Bio-K+^{MD} ont montré que l'association d'une formulation de probiotiques combinée aux méthodes standards de prévention (MSP) permettrait une réduction de l'incidence des cas d'ICD versus des MSP seules^{19,21}. On remarque que, dans les centres où l'utilisation de probiotiques a été maintenue, l'incidence des DAA et des ICD a diminué. Des ECR sont nécessaires afin de recommander cette approche de façon systématique.

Autres allégations

La place des probiotiques dans le traitement des maladies inflammatoires intestinales (MII) est limitée, car il n'existe actuellement aucune preuve appuyant leur utilisation dans la maladie de Crohn. Certaines formulations ont montré un intérêt dans des formes légères à modérées de rectocolite hémorragique. Il est important de souligner que les patients atteints de MII sont souvent traités par des médicaments immunosuppresseurs; la prudence est donc de mise quant à une recommandation en faveur de l'utilisation des probiotiques²².

Dans la dermatite atopique, certaines études ont montré une dysbiose et un microbiote intestinal perturbé. Cependant, les données probantes sur l'utilisation des probiotiques pour cette indication ne sont pas suffisantes.

Enfin, dans un essai clinique en double insu, 48 hommes et 77 femmes obèses ont reçu des capsules contenant un probiotique avec du *Lactobacillus rhamnosus*

CGMCC1.3724, versus un placebo en association avec un régime modéré qui visait une réduction de 500 kcal/jr pendant 12 semaines. Cet essai a démontré que l'ensemble des sujets qui avaient reçu le probiotique n'avaient pas perdu significativement plus de poids que ceux qui avaient pris le placebo²³.

Par contre, une méta-analyse, basée sur des essais cliniques hétérogènes et publiée en 2014, a montré des résultats statistiquement significatifs sur les plaintes abdominales dans le cadre du syndrome du côlon irritable. Cependant, d'autres études cliniques sont nécessaires pour évaluer une éventuelle efficacité des probiotiques dans cette indication²⁴.

Les lignes directrices de la *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)* et de la *European Society of Paediatric Infectious Disease (ESPID)*, publiées en 2013, précisent que l'utilisation des souches *L. rhamnosus* GG (LGG) et *S. boulardii* est efficace dans le traitement des gastroentérites aiguës²⁵.

Effets indésirables associés aux probiotiques⁹

Les probiotiques sont utilisés depuis plusieurs années et sont relativement sécuritaires. La majorité des effets indésirables rapportés concernent une population de patients ayant des maladies sous-jacentes. Des fongémies à *S. boulardii*, des bactériémies et des décès ont été décrits chez les personnes immuno-déficientes, les patients porteurs de cathéter veineux central et d'autres ayant des problèmes d'altération de la barrière intestinale. Les probiotiques sont donc contre-indiqués chez ces patients.

Il existe aussi un risque possible d'acidose avec l'administration de *Lactobacillus*. Certains experts recommandent la prudence en cas de chirurgie intestinale antérieure, de syndrome de l'intestin court, et chez les bébés de moins de six mois. Des risques accrus de complications chez certains patients souffrant de pancréatite aiguë et recevant plusieurs espèces de probiotiques ont été relevés dans une étude.

Le rôle du pharmacien communautaire est important quant à l'information à donner au patient et au suivi des antibiotiques. Les données actuelles ne permettent pas de recommander à tous les patients l'utilisation de probiotiques de façon préventive dans la DAA ou l'ICD. L'importance de la souche et de la formulation recommandée est aussi à considérer. Les groupes de patients qui ont bénéficié le plus de leur utilisation ne sont pas encore bien définis.

Lors de la prise d'un antibiotique et selon le contexte clinique du patient (antibiotique incriminé, comorbidités, infections à traiter, statut immunitaire, antécédents de

DAA ou de DAAC), le pharmacien utilisera son jugement clinique avant de recommander un probiotique approprié à son patient.

La recherche sur le microbiote et sur l'utilisation des probiotiques est de plus en plus importante. L'avenir est sûrement prometteur au regard de l'utilisation des probiotiques pour de nouvelles indications ou allégations sur des études randomisées, conçues de façon appropriée. Il est donc important de consulter certaines ressources documentaires^{8,26} et les nouvelles données probantes avant de recommander systématiquement des probiotiques pour des allégations non reconnues.

À l'heure actuelle, c'est surtout sur la prévention et la réduction des symptômes de la DAA et de l'ICD que certaines formulations de probiotiques ont eu les effets bénéfiques les plus probants. ■

Références

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

1. Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization. *Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation, October 2011.*
2. Santé Canada (<http://www.hc-sc.gc.ca>) **Acceptable Non-Strain-Specific Claims for Probiotics and the Species Eligible for these Claims. (Site consulté en mai 2017.)**
3. Parvez S, et coll. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. *J Applied Microbiology* 2006; 100(6): 1171-85.
4. Qin, et coll. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010; 464 (4): 59-67.
5. Shen, et coll. 2010. A comparative in vitro investigation into the effects of cooked meats on the human faecal microbiota. *Anaerobe*. 16(6): 572-7.
6. DeLegge MH. *Nutrition in Gastrointestinal Diseases. Chapter 5, 77-97.* Ed: DeLegge MH. Humana Press, 2010.
7. Spor, et coll. Unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2011; 9(4): 279-90.
8. Site: <http://www.sciencedesprobiotiques.ca> (Site consulté le 27 mai 2017.)
9. Amos Aegerter V., Bally F. Prévention et traitement des diarrhées dues aux antibiotiques : rôle des probiotiques, *Rev. Med. Suisse*, 2012; 8 : 1907-1010.
10. Hempel S, Newberry S., Maher AR, et coll. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic associated diarrhea. A systemic review and meta-analysis, *JAMA* 2012; 307: 1959-69.
11. McFarland LV. Systemic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol*. 2010; 16: 2202-22.

12. Beausoleil M, Fortier N, et coll. Effect of a fermented milk combining *Lactobacillus acidophilus* CII285 and *Lactobacillus casei* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Can J Gastroenterol*. 2007; 21(11): 732-6.
13. Gao XW, et coll. Dose-response efficacy of a proprietary probiotic formula of *Lactobacillus acidophilus* CL1285 and *Lactobacillus casei* LBC80R for antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile*-associated diarrhea prophylaxis in adult patients. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105(7): 1636-41.
14. Sampalis J, Psaradellis E, Rampakakis E. Efficacy of BIO K+ CL1285 in the reduction of antibiotic-associated diarrhea - a placebo controlled double-blind randomised multi-center study. *Arch Med Sci*. 2010; 6: 56-64.
15. Hookman and Barkin. 2009. *Clostridium difficile* associated infection, diarrhea and colitis. *World J Gastroenterol*. 2009; 15 (13): 1554-80.
16. Johnson S, Maziade P-J, et coll. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012.
17. Johnson S., Maziade P-J, et coll. Is primary prevention of *Clostridium difficile* infection possible with specific probiotics? *Int J Infect Dis*. 2012; 16(11): e786-92.
18. Méthot D. Diarrhées associées à *C. difficile* : en baisse en centres hospitaliers, mais en hausse en milieu communautaire, www.professionsante.ca (Site consulté le 27 avril 2017.)
19. Perna S, Barriga P, Sirvent K, et coll. Important Risk Reduction in Nosocomial *Clostridium Difficile* with Institution of Probiotic Prophylaxis Conference abstract AMMIQ 2005.,
20. Maziade P-J., Perreira P, Goldstein EJC. A decade of experience in primary prevention of *Clostridium difficile* infection at a community hospital using the probiotic combination *Lactobacillus acidophilus* CL 1285, *Lactobacillus casei* LBC80R and *Lactobacillus rhamnosus* CLR2 (Bio-K+)_ *CID* 2015; 60 (Suppl 2) S144-47.
21. Bridger O, Floyd RA, Howard J, et coll. A multipronged Approach to Decrease the Risk of *Clostridium difficile* Infection at a Community Hospital and Long-Term Care Facility. *JOCM* 2015; 22(9) 398-406.
22. Girardin M, Frossard JL., Place des probiotiques dans le traitement des maladies inflammatoires intestinales. *Rev Med Suisse*. 2012; 8 : 1674-78.
23. Sanchez M, Darimont C., Drapeau V., et coll. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1.3724 supplementation on weight loss and maintenance in obese men and women *Br J Nutr*. 2014; 111(8): 1507-19.
24. Ford AC, Quigley EM, Lacy BF, et coll. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014; 109: 1547-61.
25. Pieścik-Lech M. et coll., The management of acute gastroenteritis in children, *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Feb; 37(3): 289-303.
26. Skokovic-Sunjic D., Guide clinique des probiotiques disponibles au Canada : édition 2017 <http://www.probioticchart.ca/> (Site consulté le 11 mai 2017.)

3. Concernant l'utilisation des probiotiques, lequel des énoncés suivants est vrai ?

- A.** La recommandation de probiotiques constitue une option pour la prévention et le traitement de la diarrhée due aux antibiotiques.
- B.** Recommander du yogourt contenant des probiotiques est suffisant pour prévenir la diarrhée associée aux antibiotiques.
- C.** Il est pertinent de recommander l'utilisation d'un probiotique pour traiter l'infection à *C. difficile* chez un patient sous méthotrexate et corticostéroïdes systémiques.
- D.** La combinaison de plus d'une souche de probiotique dans un même produit augmente nécessairement les effets bénéfiques de chaque souche.

4. Compte tenu de l'état actuel des connaissances, dans quel contexte clinique serait-il approprié de recommander l'utilisation d'un probiotique ?

- A.** Patient diabétique de 54 ans, HIV + et beaucoup de diarrhée associée à l'utilisation de certains médicaments antirétroviraux.
- B.** Patient de 25 ans, sans problème de santé, manifestant une diarrhée à la suite de la prise de clindamycine pour un abcès dentaire.
- C.** Patiente de 42 ans souffrant du syndrome du côlon irritable.
- D.** Jeune bébé de trois mois présentant des coliques intestinales et une diarrhée importante de plus de quatre jours avec des signes de déshydratation.

Texte rédigé par **Ariane Cantin**, Pharm. D, M.Sc., et **Patricia Sauvé**, B. Pharm., M. Sc.,
Hôpital de la Cité-de-la-Santé de Laval (CISSS de Laval).

Révision : Elaine Pelletier, B. Pharm., M.Sc., coordonnatrice du CHU Sainte-Justine pour le PGTM.

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

Texte original soumis le 2 mai 2017.

Texte final remis le 29 mai 2017.

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, Pham.D., M. Sc.**

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

Les biosimilaires

Résumé

Les produits biologiques sont des molécules complexes issues de l'activité métabolique de cellules vivantes. Les biosimilaires entrent sur le marché canadien après qu'un produit biologique de référence (PBR) a été homologué. La caractérisation analytique et biologique détaillée du biosimilaire est nécessaire pour établir la similarité avant l'évaluation des données cliniques et non cliniques. Santé Canada n'est pas favorable à la substitution automatique du biosimilaire à son PBR et recommande que les médecins prennent des décisions parfaitement éclairées concernant l'interchangeabilité thérapeutique. Par ailleurs, la détermination des modalités de substitution est de juridiction provinciale. Le pharmacien occupe un rôle crucial dans le bon usage des biosimilaires.

QUESTIONS DE



Objectifs d'apprentissage

1. Définir ce qu'est un biosimilaire.
2. Discuter de la réglementation entourant la mise en marché des biosimilaires.
3. Guider les patients et les équipes traitantes sur l'utilisation des biosimilaires.



Cas clinique
1/3
(Présentation
du patient)

Monsieur LP, 22 ans, est atteint d'une maladie de Crohn sévère sans autre antécédent médical. Il obtient son congé de l'hôpital le 13 avril 2017 avec une prescription d'infliximab, à la suite d'un échec de traitement par mercaptopurine (Purinethol^{MD}) et mésalamine en lavement intrarectal (Salofalk^{MD}). Pour ses médicaments, il est assuré par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Vous recevez l'ordonnance suivante à la pharmacie : infliximab 5mg/kg IV q 8 sem, renouvelable 4 mois.

Vous vérifiez auprès de votre fournisseur pour commander l'infliximab et vous voyez différents produits biologiques disponibles, dont l'Inflectra^{MD} et le Remicade^{MD}, tous deux avec la même dénomination commune. Que faites-vous ?

Introduction

Les biosimilaires sont des produits biologiques de nature complexe utilisés dans un grand nombre de pathologies. Depuis quelques années, plusieurs d'entre eux ont fait leur apparition sur le marché canadien. Ainsi, il est essentiel que le pharmacien soit adéquatement informé au sujet de la fabrication, des normes et de l'usage de ces médicaments^{1,2}. L'Europe et les États-Unis ont beaucoup plus d'expérience dans l'utilisation des biosimilaires, puisque l'utilisation de plusieurs d'entre eux y est autorisée depuis plus d'une dizaine d'années⁵.

Produits biologiques

Les produits biologiques sont une classe de médicaments dérivés de l'activité métabolique d'organismes vivants dont la structure est plus complexe et variée que celle des médicaments synthétisés par voie chimique³. La mise au point des biosimilaires remonte à une dizaine d'années et découle de l'expiration des brevets des produits biologiques de référence (PBR)⁴. D'après Santé Canada, un biosimilaire est un médicament biologique pour lequel on a obtenu une autorisation de mise en marché (AMM), qui fait suite à une version déjà autorisée au Canada et dont la similarité avec un PBR a déjà été démontrée⁶. L'utilisation des biosimilaires a un impact financier important autant sur le système de santé que sur les régimes d'assurances. Quelques domaines, dont l'hémo-oncologie, la rhumatologie, l'endocrinologie et la gastro-entérologie, sont principalement visés par les biosimilaires^{3,6}. À ce jour, plusieurs produits biologiques sont disponibles sur le marché canadien, dont les analogues de l'insuline, les interférons, les anticorps monoclonaux et l'érythropoïétine. Un produit biologique est inscrit à l'annexe D de la *Loi sur les aliments et drogues*⁶.



Différences entre les biosimilaires et les médicaments génériques^{1,6,18}

	Biosimilaire p. ex. : anticorps monoclonal	Médicament générique p. ex. : acide salicylique
Poids moléculaire	150 000 daltons	180 daltons
Structure	Complexe, plusieurs feuillets de protéines, modifications post-traductionnelles	Simple et bien connue
Fabrication	À partir d'organismes vivants, procédé de fabrication propre à chaque manufacturier, ne peut être copié de façon identique	Synthèse chimique, copie identique possible
Caractérisation	Mélange d'isoformes, quantification de l'activité biologique, comparaison exhaustive avec le PBR, pharmacocinétique	Identification physico-chimique et profil pharmacocinétique
Stabilité	Sensible aux conditions de production, de manutention et d'entreposage	Plutôt stable
Immunogénicité	Risque plus élevé	Risque plus faible
Équivalence thérapeutique reconnue (Santé Canada)	Non	Oui

PBR : produit biologique de référence

Biosimilaires

Les biosimilaires sont souvent abordés à titre de nouvelle classe de médicaments génériques. Cependant, alors que les médicaments génériques sont de petites molécules synthétisées chimiquement et que leurs ingrédients actifs sont les mêmes que ceux de leurs produits de référence, les biosimilaires et leur PBR demeurent semblables, sans être identiques⁷. Les biosimilaires ne peuvent donc pas être gérés de la même manière que les génériques (**tableau 1**).

Mise au point et fabrication des produits biologiques et des biosimilaires

Les produits biologiques sont des molécules thérapeutiques issues de l'activité métabolique d'organismes vivants^{6,8}. La mise au point et la mise en marché d'un produit biologique impliquent une multitude d'étapes complexes. Le processus de mise au point est

standardisé, mais comporte de nombreuses étapes sensibles aux modalités et à l'environnement de production. L'ADN d'intérêt doit être isolé et cloné à l'intérieur d'un vecteur adéquat, par exemple un plasmide ou un virus. Ensuite, le vecteur est inséré dans une cellule hôte. Le choix de la cellule hôte est d'une importance majeure. Il détermine la nature des impuretés introduites dans le produit. À titre d'exemple, contrairement aux cellules eucaryotes, les bactéries ne possèdent pas la machinerie cellulaire nécessaire pour produire des protéines glycosylées, modifications post-traductionnelles importantes à plusieurs protéines thérapeutiques⁹⁻¹¹. Une banque de cellules maîtresses est ensuite constituée. Les cellules sont cultivées dans un bioréacteur dans lequel l'environnement, le milieu de culture, la température, la pression, les nutriments et le pH sont contrôlés dans le but de produire la protéine en quantité désirée. Plusieurs étapes subséquentes de purification s'ensuivent. Des épreuves d'assurance de la qualité sont menées afin de valider la nature, la pureté, la puissance et la qualité du produit biologique final¹². Les dernières étapes sont celles de la formulation et de l'emballage. Le processus manufacturier est donc complexe et élaboré, en plus d'être propre au fabricant^{8,10}. Une même séquence d'ADN initiale connue, combinée à un processus de fabrication différent, donne des produits biologiques semblables mais non identiques. Lors d'un changement dans le processus de fabrication, des tests pré et post changement doivent être effectués pour démontrer que les modifications n'ont pas affecté l'efficacité ou l'innocuité du produit biologique^{8,13}.

Caractérisation des produits biologiques et des biosimilaires

Le produit biologique obtenu est un mélange d'isoformes avec la même structure primaire, mais avec des différences physico-chimiques. La caractérisation physico-chimique par des méthodes analytiques précises comprend la détermination de la structure primaire, secondaire, tertiaire et quaternaire du produit biologique ainsi que les modifications post-traductionnelles, comme l'oxydation et la glycosylation¹³. La spectrométrie de masse, la résonance magnétique nucléaire et les différentes techniques de chromatographie sont des exemples d'approches analytiques utilisées pour caractériser le produit. Des tests de fonctions biochimiques, tels que la liaison de l'agent à la cible thérapeutique, sont aussi effectués¹⁴. La caractérisation permet d'établir la variabilité entre les lots, d'ajuster les éléments de contrôle de qualité du procédé de fabrication et de déterminer les éléments à documenter dans les études non cliniques et cliniques.

Processus d'homologation des biosimilaires

Exercice de comparabilité entre le biosimilaire et le PBR

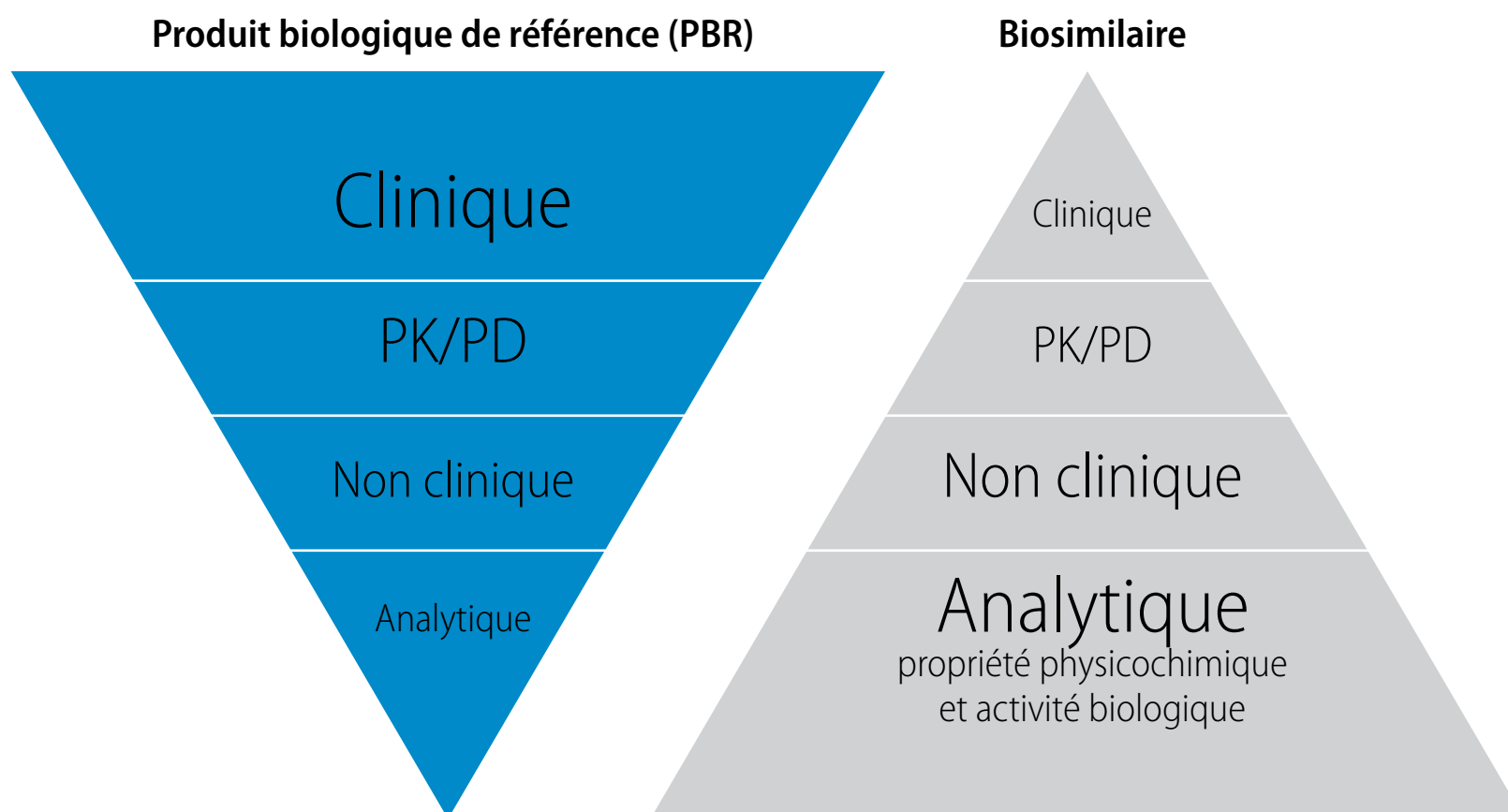
La mise au point d'un biosimilaire ne repose pas sur la démonstration directe de l'efficacité et de l'innocuité dans le cadre d'études cliniques. Cela a été réalisé dans les

études menant à la mise en marché du PBR. Il revient au fabricant du biosimilaire de démontrer la pertinence du choix du PBR⁶. Les données que doit fournir le promoteur en vue de l'obtention de l'AMM d'un biosimilaire sont plus élaborées que celles exigées pour les génériques, mais plus réduites que celles exigées pour les PBR. En effet, les données non cliniques et cliniques fournies par le promoteur d'un biosimilaire sont moindres que pour le PBR (p. ex. : plus petites études, pas d'études de phase II). Le fondement de l'acceptation d'un ensemble réduit de données non cliniques et cliniques pour la mise en marché d'un biosimilaire repose sur la présentation des similarités entre le biosimilaire et le PBR. L'étendue des études nécessaires pour évaluer la similitude dépendra de plusieurs éléments, dont la nature du produit, les techniques analytiques disponibles, la relation entre les attributs de qualité d'une part et l'innocuité et l'efficacité d'autre part, et les différences entre les systèmes d'expression utilisés⁶. Lorsqu'il examine la similarité des produits, le fabricant doit évaluer les propriétés physico-chimiques et biologiques à différentes étapes de la production. Il doit également fournir des données sur la stabilité, la dégradation et les impuretés. La collecte de ces données doit être effectuée sur plusieurs lots afin de dresser un portrait de la variabilité⁶.

Il est attendu que le processus de fabrication d'un biosimilaire n'est pas le même que celui du PBR. D'autant que ces deux produits arrivent sur le marché à plusieurs années d'intervalle et que les détails des processus de fabrication du PBR ne sont pas connus¹³. Les notions de comparabilité et de similarité ne sont pas une nouveauté dans le monde des produits biologiques. Pour les produits biologiques, des changements dans le processus de fabrication sont effectués de façon routinière. L'augmentation du volume de production afin de répondre à la demande commerciale est une des raisons de ces changements. Des protocoles de comparabilité existent afin d'assurer la haute similarité entre le produit pré et postchangement manufacturier. Dans ce cas, le produit issu du processus modifié aura le même étiquetage que le produit antérieur et aucune étude clinique ne sera requise pour sa mise en marché¹⁶.

À la suite de la démonstration de similarité, Santé Canada considère que les connaissances présentées sont suffisantes pour assumer que toute différence sur le plan des attributs de qualité ne devrait avoir aucun effet négatif sur l'innocuité ou l'efficacité du biosimilaire et que les données provenant d'études non cliniques et cliniques menées précédemment sur le PBR s'appliquent également au biosimilaire. Par conséquent, un ensemble réduit de données cliniques n'est accepté par Santé Canada que si un ensemble robuste de données sur la caractérisation physico-chimique et fonctionnelle du biosimilaire est présenté. Il sera alors possible d'extrapoler les don-

II Différences dans le développement des biosimilaires, comparativement aux agents novateurs (produits biologiques de référence – PBR)¹⁶



Adapté de : McCamish M, Woollett G, Clin Pharmacol Ther. 2012;91(3):405-17

nées d'innocuité et d'efficacité du PBR afin de les appliquer au biosimilaire^{6,13,16}. La **figure II** résume les différences dans le développement des biosimilaires, comparativement aux PBR.

Extrapolation

L'extrapolation consiste à accorder l'autorisation pour des indications qui ne sont pas directement corroborées par des études cliniques menées sur le biosimilaire. Contrairement à un médicament générique, le fabricant d'un biosimilaire ne peut obtenir d'emblée une approbation pour toutes les indications du PBR avec lequel il se compare. L'autorisation de mise en marché de Santé Canada pour les indications obtenues par extrapolation est d'abord basée sur la démonstration de la similarité entre le biosimilaire et le PBR. Ensuite, une explication détaillée des fondements scientifiques appuyant l'extrapolation en faveur des autres indications du PBR, tel que la similarité du mécanisme d'action à travers différentes indications, est demandée. À titre d'exemple, les hormones de croissance et l'insuline possèdent usuellement une seule cible moléculaire et un mécanisme d'action plus simple que les anticorps monoclonaux impliqués dans une variété d'activités biologiques¹⁷. Les indications obtenues par extrapolation doivent être clairement indiquées dans la monographie du biosimilaire⁶.

Dénomination

Afin d'effectuer une surveillance adéquate en postcommercialisation, la dénomination des biosimilaires doit être claire. Santé Canada reconnaît le besoin de distinguer clairement le PBR du biosimilaire, car toute la surveillance en postcommercialisation en dépend. Le nom unique permet de s'assurer d'une prescription sans ambiguïté. À l'heure actuelle, Santé Canada n'a pas émis de recommandation en ce qui a trait à la dénomination des biosimilaires⁶. Les États-Unis ont récemment adopté la dénomination commune avec suffixe à quatre lettres aléatoires pour identifier chaque biosimilaire. Santé Canada prévoit de faire un sondage sur la dénomination des biosimilaires dans un proche avenir.

Arrivée des biosimilaires

Les biosimilaires sont une version similaire d'un produit biologique qui a fait son entrée sur le marché après l'expiration du brevet du PBR. Les biosimilaires étaient anciennement connus sous le terme de produit biologique ultérieur (PBU)⁶. La disponibilité des biosimilaires au Canada dépend de plusieurs facteurs. Comparativement à d'autres pays, le Canada compte une petite population, ce qui fait en sorte que certains fabricants décideront de présenter d'abord leur demande auprès de plus grands marchés, comme les États-Unis ou l'Union européenne. De plus, les dates d'expiration des brevets des PBR peuvent différer d'un pays à l'autre⁷.

En 2009, l'Omnitrope^{MD} (somatropine) a été le premier biosimilaire commercialisé au Canada²¹. Par la suite, plusieurs biosimilaires ont été approuvés au pays : Inflectra^{MD} (infliximab) en 2014, Grastofil^{MD} (filgrastim) en 2015, Basaglar^{MD} (insuline glargine) en 2015 et Brenzys^{MD} (étanercept) en 2016. À titre de comparaison, l'Agence européenne des médicaments (AEM) a approuvé à ce jour l'utilisation de 38 biosimilaires dans l'Union européenne. Deux biosimilaires ont été retirés : un de filgrastim en 2011 et un de somatropine en 2012, ce qui fait en sorte qu'il y a 36 biosimilaires disponibles en Europe¹⁹.

Biosimilaires approuvés au Canada

Omnitrope^{MD} (somatropine - somatotrophine)

- Produit biologique de référence (PBR) : Genotropin^{MD}
- Classe pharmaco-thérapeutique : Hormone de croissance humaine
- Date de l'avis de conformité : 2009

- Déficit en hormone de croissance (DHC) chez l'enfant – Traitement de longue durée chez l'enfant présentant un trouble de croissance en raison d'un problème de sécrétion de l'hormone de croissance endogène. Les autres causes expliquant la petite taille devraient être exclues.
- Déficit en hormone de croissance (DHC) chez l'adulte – Traitement de substitution de longue durée chez l'adulte présentant un déficit en hormone de croissance en raison d'une maladie hypothalamique ou hypophysaire sous-jacente, ou ayant présenté un trouble de croissance pendant l'enfance. Le déficit en hormone de croissance devrait être confirmé par un test de stimulation adéquat provoquant la sécrétion de l'hormone de croissance. Les patients ayant reçu un diagnostic de déficit en hormone de croissance pendant leur enfance doivent subir un autre test avant le début du traitement.

*Évaluation de Santé Canada*²⁰

Documentation consultée : une étude de toxicité avec des doses répétées et six études comparatives de pharmacodynamie chez le rat (dans deux d'entre elles, l'Omnitrope a été comparé au Genotropin), deux études de tolérance locale chez le lapin, une étude de biodisponibilité et quatre études comparatives de pharmacocinétique/pharmacodynamie chez des adultes en bonne santé, et cinq études de phase III sur l'efficacité et l'innocuité cliniques chez des enfants présentant un DHC.

Le profil d'efficacité de l'Omnitrope est comparable au PBR Genotropin.

L'utilisation d'Omnitrope chez l'adulte est basée sur la similarité de la physiopathologie du déficit en hormone de croissance ainsi que sur la similarité de la caractérisation des deux produits biologiques comparés.

*Innocuité*²⁰

Effets indésirables les plus fréquents : éosinophilie, céphalées, hématome au point d'injection, hémorragie au point d'injection, inflammation et contusion au point d'injection, hypothyroïdie, hausse de la concentration en hémoglobine glyquée, douleur aux extrémités et scoliose. Le profil d'innocuité de l'Omnitrope est semblable à celui du Genotropin.

*Immunogénicité*²⁰

Des anticorps dirigés contre les peptides de la cellule hôte (*Escherichia coli*) ont été décelés chez un petit nombre de patients traités par l'Omnitrope, mais la présence de ces anticorps ne semblait pas avoir d'importance clinique.

Évaluation de l'INESSS²¹

- L'Omnitrope a été jugé similaire au Genotropin, un produit biologique homologué par Santé Canada, mais qui n'a jamais été commercialisé au Canada.
- Quatre études de phase III, non publiées, réalisées en Europe, portent sur 89 enfants qui présentent un déficit en hormone de croissance. Les données recueillies ont démontré l'efficacité de l'Omnitrope chez cette population.
- L'INESSS a revu les données des études portant sur le Genotropin, en comparaison avec les somatotrophines inscrites sur les listes, dans des indications connexes à celle étudiée, car le PBR n'avait jamais été évalué par l'organisme.
- Ces données confirment que le Genotropin a un effet sur la croissance d'une ampleur semblable à celle des autres médicaments de cette classe.
- L'INESSS a recommandé l'ajout d'Omnitrope à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments.

Critères de la RAMQ (médicament d'exception)²²

- Pour le traitement des enfants et des adolescents présentant un retard de croissance dû à une sécrétion insuffisante de l'hormone de croissance endogène selon certains critères.
- Pour le traitement du déficit en hormone de croissance chez les personnes dont la croissance osseuse est terminée s'ils répondent à certains critères.
- Pour le traitement du syndrome de Turner.

Grastofil^{MD} (filgrastim)

- Produit biologique de référence (PBR) : Neupogen^{MD}
- Classe pharmaco-thérapeutique : agent hématopoïétique (facteur de stimulation des colonies de granulocytes)
- Date de l'avis de conformité : 2015

Indications de Santé Canada²³

- Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive
- Patients atteints de leucémie myéloïde aiguë
- Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myéloablatrice suivie d'une greffe de moelle osseuse

- Patients cancéreux subissant un prélèvement de cellules souches du sang périphérique (CSSP) suivi d'un traitement
- Patients atteints de neutropénie chronique grave
- Patients infectés par le VIH

Évaluation de Santé Canada²³

Documentation consultée : trois études comparatives de phase I sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie effectuées auprès de 187 volontaires sains, dont 144 ont reçu du Grastofil. De plus, une étude non comparative à un seul groupe de phase III sur l'innocuité a été effectuée chez des patientes atteintes de cancer du sein de stade IIA, IIB ou IIIA, qui recevaient une chimiothérapie par Taxotère^{MD}, Adriamycine^{MD} et cyclophosphamide (TAC) comme traitement adjuvant; 120 d'entre elles avaient reçu du Grastofil.

Dans le cadre d'études d'équivalence menées chez des volontaires sains, le Grastofil s'est révélé comparable au Neupogen sur le plan de l'effet pharmacodynamique sur la numération absolue des neutrophiles après l'administration.

Innocuité²³

Effets indésirables les plus fréquents : douleurs au cou, douleurs dorsales, douleurs abdominales, douleurs pharyngo-laryngiennes, rhinopharyngite, rhinite, diarrhée, céphalées, myalgie, fatigue et hématomes au point d'injection.

Effets de classe pharmacologique liés au facteur de stimulation des colonies de granulocytes : splénomégalie et rupture splénique, crises de drépanocytose, syndrome de détresse respiratoire aiguë et syndrome de fuite capillaire.

Le profil d'innocuité du Grastofil était comparable à celui du Neupogen.

Évaluation de l'INESSS²⁴

Le Grastofil est approuvé par Santé Canada pour la prévention ou le traitement de la neutropénie, pour les mêmes indications que le Neupogen.

Les études cliniques comparatives du Grastofil avaient initialement pour but de démontrer la similarité des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre le Grastofil et la formulation du Neupogen approuvée en Europe.

Ces études ont été effectuées avec une formulation de Grastofil issue du processus II de fabrication, qui est différent de celui de la formulation actuellement commercialisée (processus III).

Une seule étude rapporte la similitude des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des formulations de Grastofil et de Neupogen commercialisées au Canada. Toutefois, la preuve d'une similarité entre le Grastofil commercialisé au Canada et le Neupogen quant aux bénéfices cliniques et à l'innocuité n'est pas clairement établie.

Les arguments scientifiques soutenant les indications du Grastofil et obtenues par extrapolation ne sont pas jugés suffisamment importants.

Avis de refus d'inscription sur le critère de la valeur thérapeutique. Décision du ministre de ne pas inscrire le Grastofil sur les listes des médicaments.

Critère de la RAMQ

N'apparaît pas sur la liste de la RAMQ.

Basaglar^{MD} (insuline glargine)

- Produit biologique de référence (PBR) : Lantus^{MD}
- Classe pharmaco-thérapeutique : analogue recombiné de l'insuline humaine à action prolongée
- Date de l'avis de conformité : 2015

Indications de Santé Canada²⁵

- Traitement des patients de plus de 17 ans atteints de diabète de type 1 ou de type 2 et devant prendre de l'insuline basale (à action prolongée) pour maîtriser leur hyperglycémie.
- Traitement des enfants (> 6 ans) atteints de diabète de type 1 et devant prendre de l'insuline basale (à action prolongée) pour maîtriser leur hyperglycémie.

Évaluation de Santé Canada²⁵

Documentation consultée : deux études de biodisponibilité (administration répétée d'une dose unique) ont été menées sur des volontaires en bonne santé afin de comparer les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du Basaglar avec ceux d'une des deux versions du Lantus (version homologuée aux États-Unis ou dans l'Union européenne). Une troisième étude, comparant les deux versions de Lantus, a permis d'établir un lien clinique pour les utiliser dans les études cliniques de phase III sur l'innocuité et l'efficacité. Chacune de ces trois études a démontré la comparabilité des propriétés pharmacocinétiques.

Dans une étude de phase I et à dose unique, le Basaglar et le Lantus ont été comparés chez 20 patients atteints de diabète de type 1. L'étude a révélé que les deux produits biologiques étaient comparables pour ce qui est de leur durée d'action moyenne.

Deux études cliniques sur l'efficacité et l'innocuité ont démontré l'absence de différences cliniquement significatives entre le Basaglar et le produit biologique de référence Lantus.

Étude ELEMENT1²⁶ : étude de non-infériorité de phase III d'une durée de 52 semaines, ouverte, randomisée et multicentrique, avec groupes parallèles et contrôlée contre médicament actif, comparant l'efficacité et l'innocuité du Basaglar et du Lantus chez 535 patients adultes atteints de diabète de type 1. Le Basaglar et le Lantus étaient combinés avec l'insuline prandiale lispro.

Étude ELEMENT2²⁷ : essai de non-infériorité de phase III d'une durée de 24 semaines, randomisé, multicentrique, en double insu, contrôlé contre médicament actif et avec groupes parallèles, visant à comparer l'efficacité et l'innocuité du Basaglar et du Lantus chez 756 patients adultes atteints de diabète de type 2. Le Basaglar et le Lantus ont été associés avec au moins deux hypoglycémifiants oraux.

Dans les deux études, les paramètres primaires de non-infériorité du Basaglar par rapport au Lantus ont été atteints.

L'utilisation du Basaglar chez les enfants de plus de six ans atteints de diabète de type 1 est basée sur la similarité des caractéristiques des deux produits biologiques et sur la pathophysiologie de la maladie, comparable chez les populations adultes et pédiatriques.

Innocuité²⁶

Le profil d'innocuité du Basaglar chez les patients atteints de diabète de type 1 et 2 est comparable à celui du Lantus.

Effets indésirables les plus fréquents : rhinopharyngite, infections des voies respiratoires supérieures et diarrhée. L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus souvent associé à l'insuline.

Immunogénicité^{26,27}

Les titres moyens d'anticorps anti-insuline, mesurés par le pourcentage de liaison, ont été comparables dans les deux groupes. De plus, il ne semble pas y avoir de corrélation entre les titres d'anticorps anti-insuline et les résultats cliniques, notamment la variation des taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c), la dose d'insuline ou les taux d'hypoglycémie.

Évaluation de l'INESSS²⁸

L'INESSS recommande d'inscrire le Basaglar sur les listes des médicaments pour le traitement du diabète selon la même indication reconnue que pour l'insuline glargine.

Critère de la RAMQ

N'apparaît pas sur la liste de la RAMQ.

Inflectra^{MD} (infliximab)

- Produit biologique de référence (PBR) : Remicade^{MD}
- Classe pharmaco-thérapeutique : modificateurs de la réponse biologique
- Date de l'avis de conformité : 2014

Indications de Santé Canada²⁹

- Traitement en association avec le méthotrexate pour atténuer les signes et symptômes, inhiber l'évolution des lésions structurales et améliorer la fonction physique chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive modérée ou grave.
- Atténuation des signes et symptômes, inhibition de l'évolution des lésions structurales et amélioration de la fonction physique chez les patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante qui ne répondent pas aux traitements traditionnels ou qui ne les tolèrent pas.
- Atténuation des signes et symptômes, induction d'une réponse clinique majeure et inhibition de l'évolution des lésions structurelles chez les patients atteints d'arthrite évolutive, et amélioration de la fonction physique chez les patients atteints d'arthrite psoriasique.
- Traitement du psoriasis en plaques d'intensité modérée à grave chez des patients adultes, candidats à un traitement systémique. Chez les patients atteints de psoriasis en plaques chronique d'intensité modérée, l'Inflectra ne devrait être employé que lorsque la photothérapie est inefficace ou contre-indiquée. Au moment d'évaluer la gravité du psoriasis, le médecin doit tenir compte de l'importance d'une intervention, la localisation des lésions, la réaction aux traitements antérieurs et les conséquences de la maladie sur la qualité de vie du patient.

Supplément à une présentation de drogue nouvelle³⁰

L'autorisation de mise en marché d'après l'extrapolation peut être accordée pour les indications de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse sur la base des études cliniques soumises antérieurement et de nouvelles données physico-chimiques et biologiques. Aucun signal inattendu lié à l'innocuité n'a été noté dans les données d'observation non comparative pour cet agent chez les patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin.

Évaluation de Santé Canada^{29,30}

Une étude pivot comparative, randomisée, multicentrique, à double insu, menée avec des groupes parallèles et portant sur l'efficacité et l'innocuité a permis d'attester que l'Inflectra présentait un profil d'efficacité comparable sur le plan clinique et un profil d'innocuité acceptable pour 606 patients adultes, atteints de polyarthrite rhumatoïde, sur une période de 54 semaines.

Une autre étude pivot pharmacocinétique comparative, menée avec des groupes parallèles, a permis d'établir de façon satisfaisante la comparabilité pharmacocinétique des deux produits biologiques chez 250 patients atteints de spondylarthrite ankylosante sur une période de 54 semaines.

L'argumentaire scientifique présenté convient pour appuyer une extrapolation des données aux indications de l'arthrite psoriasique et du psoriasis en plaques. Sans données cliniques supplémentaires, il est difficile d'extrapoler l'utilisation de l'Inflectra chez les patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin, vu les différences sur le plan physiopathologique. De plus, le profil d'innocuité semble différent, entre autres en raison d'un risque de lymphome T hépatosplénique associé spécifiquement aux maladies inflammatoires de l'intestin chez les jeunes adultes.

Innocuité

Effets indésirables les plus fréquents chez les patients traités par Inflectra dans l'étude CT-P13 3.1 : tuberculose latente et infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite et infection des voies urinaires³¹.

Effets indésirables les plus fréquents chez les patients du groupe Inflectra et Remicade dans l'étude CT-P13 1.1 : augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALT), élévation du taux d'aspartate aminotransférase (AST), élévation du taux de gamma-glutamyl-transférase (GGT) et de créatine phosphokinase (CPK) dans le sang, infection urinaire, infection des voies respiratoires supérieures et influenza³².

Évaluation de l'INESSS¹⁵

Les phases de prolongation en mode ouvert des études PLANETRA et PLANETAS incluent respectivement 302 patients et 174 patients. L'étude initiale sur 54 semaines s'est prolongée pour atteindre une durée totale de 102 semaines. Les patients dans le groupe Remicade ont été transférés au biosimilaire de l'infliximab, alors que les patients initialement traités par le biosimilaire le poursuivaient. Les résultats de l'étude démontrent que les bénéfices cliniques, tant en matière d'efficacité que d'innocuité, se sont maintenus jusqu'à 102 semaines dans les deux groupes^{31,32}.

De plus, des données non publiées dans le programme de surveillance après la commercialisation (juillet 2013 à janvier 2015) abondent dans le même sens.

La valeur thérapeutique de l'Inflectra comme traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylite ankylosante, de l'arthrite psoriasique et du psoriasis en plaques est reconnue, tant chez les patients naïfs à l'infliximab que chez ceux dont la maladie est stabilisée avec le Remicade.

Évaluation de l'INESSS³³

Les indications pour la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn ont été extrapolées sur la base d'arguments scientifiques. Initialement, ces indications n'avaient pas été accordées pour tenir compte de certaines inquiétudes en lien avec l'effet d'une concentration plus faible de glycanes afucosylés avec l'Inflectra. Des données non publiées ont démontré qu'il est improbable que ces différences aient une incidence clinique significative dans le traitement des maladies inflammatoires.

Quelques études ont évalué des patients atteints de colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn qui sont passés du PBR au biosimilaire de l'infliximab^{34,35}. Ces études rétrospectives ou prospectives menées avec un faible échantillon de patients n'avaient pas de groupe qui poursuivait le traitement novateur, ce qui ne permettait pas de conclure à l'efficacité comparative des deux produits biologiques. L'efficacité semblait se maintenir à la suite du changement de médicament et aucun effet particulier n'a été soulevé en matière d'innocuité.

Le biosimilaire de l'infliximab est utilisé pour le traitement de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse depuis quelques années en Europe. Bien que ce recul soit rassurant, certains professionnels ont des préoccupations quant au transfert de leurs patients déjà stabilisés avec le produit biologique de référence et craignent que le passage au biosimilaire ne cause une perte d'efficacité difficile à gérer. Les patients déjà sous Remicade devraient pouvoir le poursuivre.



Cas clinique
2/3
(Suite)

Nous avons affaire ici à un cas où un produit biologique est prescrit en externe pour la poursuite d'un traitement débuté à l'hôpital. L'Inflectra est le biosimilaire du Remicade. Pour valider l'ordonnance, vous avez besoin d'informations supplémentaires. Il est nécessaire de vérifier ce que le patient a reçu lors de son hospitalisation. Vous appelez alors votre collègue de la pharmacie de l'hôpital et celui-ci vous informe que le patient a reçu du Remicade à 5 mg/kg IV. Les doses initiales des semaines 0, 2 et 6 ont été complétées (dernière dose reçue le 12 avril 2017). Vous vérifiez ensuite la couverture pour le remboursement du produit par la RAMQ. Pour les traitements d'infliximab instaurés après le 15 février 2017, la RAMQ ne rembourse que l'Inflectra pour les indications approuvées²². Pouvez-vous servir un biosimilaire dans ce cas ?

L'INESSS recommande au ministre d'ajouter des indications reconnues à l'Inflectra sur les listes des médicaments pour le traitement des adultes atteints de colite ulcéreuse ou de la maladie de Crohn.

Critères de la RAMQ (médicament d'exception)²²

Voir la liste de la RAMQ pour le détail complet de chacun des critères pour chaque pathologie.

- Pour le traitement des adultes atteints de la maladie de Crohn intestinale modérée ou grave, toujours active malgré un traitement par les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs, à moins d'intolérance importante ou de contre-indication aux corticostéroïdes. L'essai d'un immunosuppresseur doit avoir été entrepris pendant au moins huit semaines.
- Pour le traitement des adultes atteints de la maladie de Crohn intestinale modérée ou grave, toujours active malgré un traitement par les corticostéroïdes, à moins d'intolérance importante ou de contre-indication aux corticostéroïdes, lorsque les immunosuppresseurs sont contre-indiqués, non tolérés, ou qu'ils ont été inefficaces dans le passé lors d'un épisode similaire, après un traitement combiné par des corticostéroïdes.
- Pour le traitement des adultes atteints de colite ulcéreuse modérée à grave toujours active malgré un traitement par les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs, à moins d'intolérance sérieuse ou de contre-indication.
- Pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave.
- Pour le traitement des personnes souffrant de spondylite ankylosante modérée ou grave.

- Pour le traitement de l'arthrite psoriasique modérée ou grave de forme rhumatoïde, ou autre forme que rhumatoïde.
- Pour le traitement des personnes atteintes d'une forme grave de psoriasis en plaques chronique.

Les médicaments d'exception mentionnés à l'Annexe IV.1 font l'objet des garanties du régime général, lorsque les conditions suivantes sont également remplies. Pour le remboursement du Remicade :

1. Dans le cas de la maladie de Crohn chez l'adulte, de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylite ankylosante, de l'arthrite psoriasique et du psoriasis en plaques, la personne admissible doit avoir commencé le traitement et reçu un remboursement de la Régie ou d'un assureur, ou de la part de l'administrateur du régime d'avantages sociaux avant le 15 février 2017, et répondre aux indications de paiement de l'Annexe IV.1.
2. Dans le cas de la maladie de Crohn et de l'arthrite idiopathique juvénile, la personne admissible devait avoir moins de 18 ans lorsqu'elle a commencé le traitement et reçu un remboursement de la Régie ou d'un assureur, ou de la part de l'administrateur du régime d'avantages sociaux, et elle répond aux indications de paiement de l'Annexe IV.1.

Brenzys^{MD} (étanercept)

- Produit biologique de référence (PBR) : Enbrel^{MD}
- Classe pharmaco-thérapeutique : modificateur de la réponse biologique
- Date de l'avis de conformité : 2016

Indications de Santé Canada

- Traitement des poussées évolutives des formes modérées ou graves de la polyarthrite rhumatoïde chez les adultes. Le traitement est efficace pour réduire les signes et les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde, induire une réponse clinique marquée, inhiber la détérioration structurale et améliorer la capacité physique. Le traitement par le Brenzys peut être instauré en association avec le méthotrexate chez les adultes ou administré seul.
- Réduire les signes et les symptômes des poussées évolutives de la spondylarthrite ankylosante.

Évaluation de Santé Canada³⁶

Documentation consultée : La similarité pharmacocinétique du Brenzys et de l'Enbrel a été démontrée chez des volontaires sains dans une étude de phase I³⁷. De plus, aucune différence cliniquement significative n'a été détectée entre le Brenzys et le produit biologique de référence dans l'essai clinique pivot de phase III³⁸. Cette étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et à groupes parallèles évaluait l'efficacité, l'innocuité, la pharmacocinétique et l'immunogénicité du Brenzys par rapport à l'Enbrel sur une période de 52 semaines chez 596 sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée à grave, malgré un traitement par le méthotrexate.

Aucun événement indésirable inattendu n'a été rapporté durant l'étude.

Innocuité³⁶

Le Brenzys présente un profil d'innocuité comparable à celui de son PBR, l'Enbrel.

Effets indésirables d'importance : de graves infections entraînant l'hospitalisation ou la mort, y compris un état septique, la tuberculose, des infections fongiques envahissantes et d'autres infections opportunistes.

Immunogénicité

Dans les deux groupes de traitement, les anticorps contre l'étanercept étaient en général détectés à la 4^e semaine ou à la 8^e semaine et étaient transitoires, car la plupart des sujets ne présentaient plus d'anticorps contre l'étanercept détectables à partir de la 12^e semaine.

De plus, ces données, combinées à des données démontrant les similitudes physico-chimiques, biologiques et pharmacologiques entre les deux produits biologiques, ont été jugées suffisantes pour permettre l'autorisation de mise en marché de la seconde indication, soit pour la spondylarthrite ankylosante.

Évaluation de l'INESSS

N'a pas encore été publiée.

Critère de la RAMQ

N'apparaît pas sur la liste de la RAMQ.

Historique législatif des biosimilaires

Plusieurs organismes reconnus, dont l'AEM dans l'Union européenne, la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), au Royaume-Uni, la Food

and Drug Administration (FDA), aux États-Unis, et Santé Canada, ont élaboré des lignes directrices concernant la réglementation des biosimilaires. Ils se basent sensiblement sur les mêmes principes scientifiques, qui visent essentiellement à démontrer la similarité du biosimilaire avec le PBR, étant donné que la valeur thérapeutique de ce produit biologique de référence est déjà établie³.

En 2003, l'Union européenne a établi un cadre juridique entourant l'approbation des biosimilaires. On y mentionnait que les biosimilaires ne peuvent être approuvés que par l'AEM, et non par chacun des pays¹⁹. En 2006, l'AEM a publié ses lignes directrices sur les exigences relatives aux données nécessaires pour l'approbation des biosimilaires dans les pays de l'Union européenne. Des directives spécifiques s'ajoutent à certaines catégories de produits biologiques, comme les anticorps monoclonaux, l'hormone folliculostimulante recombinante, l'interféron bêta, l'érythropoïétine recombinante, les héparines de faible poids moléculaire, l'interféron alpha recombinant, le filgrastim (G-CSF), la somatropine, l'insuline humaine recombinante et les analogues de l'insuline.

En 2009, l'OMS (Organisation mondiale de la santé) a émis ses lignes directrices³⁹. En mars 2010, les États-Unis ont adopté la loi *Biologics Price Competition and Innovation Act* (loi BPCI), afin de mettre en place un mécanisme d'homologation rapide des produits biologiques. En février 2012, la FDA a publié des lignes directrices préliminaires précisant les aspects scientifiques et les normes de qualité dont il est question dans la démonstration de la similitude avec le PBR⁴⁰. En janvier 2017, la FDA a rendu publique une proposition de lignes directrices pour l'industrie, précisant les modalités de démonstration de l'interchangeabilité d'un biosimilaire avec un PBR. Dans ce document, la FDA précise qu'elle exigera du promoteur qu'il présente des résultats d'études évaluant les effets d'alternance ou de substitution d'un biosimilaire à son PBR, sur le plan de la sécurité et de la diminution de l'efficacité. Ces données seront exigées pour que la FDA reconnaisse officiellement l'interchangeabilité d'un biosimilaire. Cette proposition de la FDA pourrait mener à une meilleure description des effets de l'alternance et à une distinction entre les produits reconnus biosimilaires ou interchangeables⁴¹.

C'est en 2010 que Santé Canada a publié ses lignes directrices à propos des exigences quant à la présentation et à l'autorisation de mise en marché des biosimilaires⁷. Une mise à jour de ces dernières a été publiée en 2016⁶. À noter que Santé Canada a formé un groupe de travail sur les biosimilaires en 2005, qu'une fiche d'information a été publiée en 2006 et qu'un document d'orientation à l'intention des fabricants sur les exigences requises pour la soumission d'un produit biosimilaire a été publié en 2008, puis révisé en 2009^{42,43}.

Étude	Devis	Population	Traitement à l'étude	Contexte	Objectifs cliniques	Conclusion des auteurs
Tanaka et coll. (2016) ⁵⁶ Japon	Étude ouverte, multicentrique, un seul groupe Prolongation d'une étude randomisée à double aveugle avec groupes parallèles ⁵⁷	Arthrite rhumatoïde, patients ayant déjà complété 54 semaines avec PBR (Remicade) ou du biosimilaire (CT-P13) et qui étaient admissibles à la phase de prolongation (n = 71)	Biosimilaire de l'infliximab (CT-P13) à une dose initiale de 3 mg/kg à la semaine 62 puis q 8 semaines (augmentation dose permise jusqu'à 10 mg/kg) ad semaine 167 *Combiné à MTX po 4-16 mg/sem et acide folique po ≤ 10 mg/sem. Dose équivalente de prednisone ≤ 10 mg/jour permise	Substitution du biosimilaire au PBR	Efficacité et innocuité	Le biosimilaire a démontré une réponse clinique stable et une bonne tolérance autant chez les patients atteints d'arthrite rhumatoïde qui ont poursuivi le biosimilaire que chez ceux qui ont été soumis à la substitution du biosimilaire au PBR.
Park et coll. 2016 ⁵⁸ Europe	Étude ouverte, un seul groupe. Prolongation de l'étude multicentrique, multiples pays, randomisé, en double aveugle de l'étude PLANETAS.	Spondylarthrite ankylosante (diagnostic ≥ 3 mois avant le recrutement), patients ayant déjà complété 54 semaines. (n = 174)	Biosimilaire de l'infliximab (CT-P13) q 8 sem de la semaine 62 à la semaine 102 à 5 mg/kg	Substitution du biosimilaire à son PBR	Efficacité et innocuité	La substitution du biosimilaire à son PBR est possible sans compromettre l'efficacité ou l'innocuité chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante.
Yoo et coll. 2016 ⁵⁹ Europe	Étude ouverte, un seul groupe Prolongation de l'étude multicentrique, multiples pays, randomisé, à double aveugle de l'étude PLANETRA.	Arthrite rhumatoïde (maladie active pour ≥ 1 an, absence de réponse adéquate avec ≥ 3 mois de traitement avec MTX, reçoit dose stable de MTX (12,5 à 25 mg/sem) pour ≥ 4 semaines avant le recrutement), patients ayant déjà complété 54 semaines. (n = 302)	Biosimilaire de l'infliximab (CT-P13) q 8 sem de la semaine 62 à la semaine 102 à 3 mg/kg *Combiné à MTX 12.5-25 mg/sem et Acide folique ≥ 5 mg/sem	Substitution du biosimilaire à son PBR	Efficacité et innocuité	Le passage de l'innovateur au biosimilaire démontre une efficacité et une innocuité comparables chez les patients atteints d'arthrite rhumatoïde.

MTX : méthotrexate; PBR : produit biologique de référence

Réglementation canadienne

Les biosimilaires sont réglementés comme de nouveaux médicaments, selon la *Loi sur les aliments et drogues*, et le *Règlement sur les aliments et drogues*. La Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG) de Santé Canada réglemente les biosimilaires en partenariat avec la Direction générale des opérations régle-

mentaires et des régions (DGORR) et la Direction des produits de santé commercialisés (DPSC)⁷. Les grands principes adoptés par Santé Canada pour procéder à l'évaluation des biosimilaires correspondent à ceux d'autres organismes internationaux de réglementation, comme l'AEM, la FDA et l'OMS⁷.

Interchangeabilité et substitution

L'interchangeabilité est de juridiction provinciale, et non fédérale⁴. Selon Santé Canada, l'interchangeabilité se définit comme la capacité d'un patient de changer un médicament pour un médicament équivalent par l'intermédiaire d'un pharmacien, sans avoir recours au médecin qui a rédigé l'ordonnance⁷.

Selon Santé Canada, pour un patient déjà traité par un PBR, le changement de médicament renvoie généralement à un changement unique du PBR par un biosimilaire. Santé Canada recommande que la décision soit prise par le médecin traitant avec le patient⁷.

L'autorisation de mise en marché d'un biosimilaire accordée par Santé Canada n'est pas une déclaration d'équivalence au PBR ni sur le plan pharmaceutique ni sur le plan thérapeutique⁷. Dans ce contexte, Santé Canada ne soutient pas l'interchangeabilité d'un biosimilaire au PBR, mais ne l'interdit pas non plus si elle est encadrée³. Il n'y a pas de données probantes sur les substitutions d'interchangeabilité multiples (biosimilaire versus PBR) ni entre différents biosimilaires. Avec le temps et la pratique, des données prospectives seront colligées. Les patients qui ont eu au départ une maîtrise difficile de leur maladie, ceux qui ont présenté une mauvaise tolérance et ceux qui ont eu besoin de plusieurs lignes de traitement semblent de mauvais candidats à la substitution.

Selon l'article 21 de la *Loi sur la pharmacie*, un pharmacien doit exécuter une ordonnance suivant sa teneur intégrale. Il peut toutefois, pourvu qu'il en avise le client et qu'il l'inscrive à son dossier, substituer au médicament prescrit un médicament dont la dénomination commune est la même, à moins d'indication contraire formulée par l'auteur de l'ordonnance lorsque la situation de la personne le requiert⁴⁴. Dans son *Guide sur la substitution* (1994), l'OPQ mentionne qu'il n'est pas de la responsabilité des gouvernements de déterminer l'équivalence thérapeutique des médicaments, que le pharmacien assume la responsabilité de choisir un médicament capable de produire le résultat thérapeutique attendu et que la substitution doit s'effectuer en considérant les aspects pharmaceutiques, pharmacologiques, thérapeutiques, cliniques et économiques⁴⁵. Ces textes, qui ont été établis dans le contexte de la venue



Cas clinique
3/3
(Résolution)

Au Canada, aux États-Unis et en Europe, les agences réglementaires ne recommandent pas la substitution automatique des biosimilaires à leur PBR. Bien que la substitution des biosimilaires ne soit pas d'emblée recommandée, elle n'est pas pour autant interdite, pour autant qu'elle soit encadrée. Vous vous renseignez sur le sujet et vous décidez d'appeler le gastro-entérologue du patient. Celui-ci est surpris de savoir que le Remicade n'est pas remboursé pour ce patient et qu'il existe deux produits biologiques ayant la même dénomination pour l'infliximab. Il vous demande de lui donner un peu plus d'information sur la notion de biosimilaire. Grâce à cet article, vous êtes en mesure de répondre à ses questions. Il est convenu que le médicament servi sera l'Inflectra, car c'est l'option remboursée par la RAMQ. C'est alors qu'une substitution est effectuée avec l'accord du gastro-entérologue. Le médecin et le pharmacien documentent au dossier du patient le médicament qui sera administré afin d'assurer la traçabilité et de permettre le suivi de l'innocuité et de l'efficacité du traitement. Des cliniques de perfusion et un programme d'aide au patient (Innomar) ont été mis sur pied de façon similaire au programme offert par le fabricant du Remicade.

des médicaments génériques, ne nous paraissent pas adéquatement adaptés à la réalité des biosimilaires.

À noter que le sens donné au terme « interchangeabilité » par Santé Canada correspond au sens donné au terme « substitution » par l'OPQ, ou au terme « substitution automatique » employé dans la pratique quotidienne. Remarquons que l'Union européenne n'autorise pas le pharmacien à faire une substitution entre le biosimilaire et son PBR sans l'accord du prescripteur³. Aux États-Unis, à l'heure actuelle, aucun biosimilaire n'a été désigné comme interchangeable avec son PBR⁴⁶.

À notre connaissance, aucun groupe professionnel ou association médicale québécois ne s'est positionné sur la substitution ou l'interchangeabilité des biosimilaires et de leur PBR. À noter qu'il paraît souhaitable que la décision soit prise de façon individuelle selon chaque situation clinique : types de produits biologiques, pathologie traitée, état du patient (début ou poursuite de la thérapie), etc. À titre d'exemple, le **tableau III** présente des études ayant évalué l'impact de la substitution du biosimilaire de l'infliximab à son PBR.

Études de substitution administrative pour appuyer la substitution (biosimilaire à son PBR)

Les deux études présentées dans cette section, non incluses dans le **tableau III**, sont des études proposées par des autorités administratives.

Le résumé d'une étude norvégienne, financée par le gouvernement, randomisée, de non-infériorité, menée à double insu et en groupes parallèles, ayant pour objectif d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du biosimilaire de l'infliximab comparativement à celles du PBR sur 52 semaines chez 481 patients présentant une stabilisation de leur maladie avec un traitement par le Remicade depuis au moins six mois, a été présenté au congrès annuel de l'American College of Rheumatology (ACR) en 2016. Cette étude inclut des patients adultes avec les indications suivantes : polyarthrite rhumatoïde, spondylite ankylosante, arthrite psoriasique, psoriasis en plaques, maladie de Crohn et colite ulcéreuse. Il a été démontré que le biosimilaire de l'infliximab était non inférieur au Remicade de façon globale par rapport à la détérioration de la maladie, selon un indice composite ou le consensus entre le médecin et le patient⁴⁷. Par contre, comme l'étude comptait une population hétérogène, la puissance était insuffisante pour conclure à la non-infériorité dans chacune des pathologies.

Le résumé d'une étude danoise a également été présenté au congrès annuel de l'ACR en 2016. Selon une directive nationale, tous les patients atteints de maladies arthritiques inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde, arthrite psoriasique, spondylarthrite axiale) et traités par le Remicade ont reçu le biosimilaire (Remsima^{MD}) en remplacement du Remicade (n = 768). La durée moyenne de traitement par Remicade était de 6,6 ans et pour 75 % des patients, le Remicade était le premier traitement biologique. Le suivi médian après le changement était de 336 jours. La conclusion des auteurs est que l'activité de la maladie n'a pas été globalement affectée chez la majorité des patients après la substitution au biosimilaire et que les fluctuations trois mois après le changement ont été comparables aux fluctuations observées trois mois avant le passage au biosimilaire. Par contre, 15 % des patients ont cessé le traitement. Selon les auteurs, des études supplémentaires seront nécessaires avant de recommander cette pratique⁴⁸.

Immunogénicité

Toute protéine exogène est susceptible de déclencher une réponse immunitaire. Le développement d'anticorps contre le médicament peut altérer l'efficacité et l'innocuité d'un produit biologique. Un anticorps neutralisant peut en bloquer le site actif et, ainsi, en diminuer l'efficacité. De plus, la production d'anticorps est susceptible de modifier les propriétés pharmacocinétiques, par exemple en augmentant la clairance^{49,50}. Les effets indésirables immunologiques, tels que l'anaphylaxie et la libération de cytokine, demeurent une préoccupation de grande importance.

Plusieurs facteurs ont un impact sur le potentiel immunogène d'un produit biologique, en particulier sa formulation et ses excipients. Une protéine de source non

humaine est plus à risque d'effets indésirables immunogènes qu'une protéine d'origine humaine. La présence de contaminants provenant de la cellule hôte et n'ayant pas été complètement éliminés durant la purification peut aussi provoquer une réaction immunologique. La voie d'administration sous-cutanée est reconnue comme étant plus immunogène que la voie intraveineuse. Le potentiel immunogène croît en fonction de la dose donnée. La pathophysiologie de la maladie et la prise d'une médication concomitante ont un impact sur l'immunogénicité⁴⁹. Par exemple, il a été démontré que les patients souffrant d'une maladie inflammatoire intestinale et traités par l'infliximab développent plus d'anticorps anti-infliximab que les patients souffrant d'arthrite rhumatoïde¹⁷. L'usage d'une médication concomitante, telle que le méthotrexate dans l'arthrite rhumatoïde, peut diminuer la production d'anticorps⁵¹.

Le profil d'immunogénicité peut varier selon les médicaments biologiques. Tel que le rapportent les monographies canadiennes, la plus faible fréquence des réactions allergiques en présence du filgrastim, de l'insuline et de la somatotrophine, comparativement à l'infliximab, en est un exemple. Le promoteur doit rechercher l'apparition d'anticorps pouvant avoir des effets sur l'innocuité ou l'efficacité, par exemple en altérant les paramètres pharmacocinétiques, en induisant une anaphylaxie ou en neutralisant le produit. Les phénomènes d'immunogénicité peuvent apparaître autant avec un PBR qu'avec son biosimilaire. Bien que Santé Canada exige de démontrer l'absence d'une différence d'immunogénicité significative entre le biosimilaire et son PBR lors de l'exercice de comparabilité, on cherche encore à savoir si l'interchangeabilité entre un biosimilaire et son PBR peut augmenter les réactions d'immunogénicité.

Les résultats d'une étude menée par Ben Horin et coll. en 2016 montrent que les anticorps anti-infliximab (Remicade) présents chez les patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin reconnaissent et inhibent l'activité du Remsima avec une ampleur semblable. Cette observation permet de penser que le profil d'immunogénicité des deux produits biologiques est similaire^{5,52}.

Coûts

Les PBR représentent un coût important pour la société. L'arrivée sur le marché des biosimilaires devrait permettre de faire des économies considérables. L'écart de prix en pourcentage entre un biosimilaire et le PBR ne sera probablement pas aussi grand qu'entre un médicament générique et le médicament original. Cela peut s'expliquer par les exigences réglementaires, le développement complexe, la fabrication et la sur-

veillance des produits biologiques¹. Les biosimilaires commercialisés dans les pays de l'Union européenne sont de 20 % à 30 % moins chers que leur PBR respectif³.

Selon les estimations basées sur plusieurs facteurs (fixation des prix, remboursement des assureurs, application de l'interchangeabilité), le marché américain des biosimilaires pourrait être de l'ordre de 11 milliards à 25 milliards \$US en 2020 et représenter de 4 % à 10 % du marché des produits biologiques. Le recours aux biosimilaires dans les pays de l'Union européenne devrait engendrer des économies de 11,8 milliards € à 33,4 milliards € en 2020.

Remboursement

L'autorisation de mise en marché d'un biosimilaire par Santé Canada n'engendre pas automatiquement le remboursement du produit par les programmes d'assurance-médicaments. Au Québec, la RAMQ et les assureurs privés prennent leurs propres décisions en matière d'inscription au formulaire et de remboursement⁷.

Il est important de se rappeler qu'un assureur privé ne peut exiger qu'un patient ait recours au biosimilaire si seul le PBR est inscrit sur la liste de la RAMQ.

Pharmacovigilance

Un plan de gestion des risques pour un biosimilaire doit être présenté à Santé Canada avant l'autorisation de mise en marché⁶. Ce dernier doit inclure le profil d'innocuité, les activités de pharmacovigilance, les activités de minimisation des risques et l'évaluation de l'efficacité des mesures d'atténuation des risques⁵³. Le pharmacien a un rôle crucial à jouer dans la documentation au dossier relative au service d'un biosimilaire à un patient donné, afin de pouvoir assurer un suivi adéquat, autant en matière d'efficacité que d'innocuité.

Grands principes pour la prise de décision relative aux biosimilaires^{6,7,44,45}

- Un biosimilaire peut être autorisé pour certaines ou toutes les indications du PBR. Les monographies du biosimilaire et du PBR peuvent être différentes et doivent être consultées.
- Les indications peuvent être brevetées à différents moments.
- Selon Santé Canada, puisqu'il est permis de présenter un ensemble réduit de données pour un biosimilaire, ce dernier ne devrait pas être un produit biologique de référence en matière de biosimilaire.

- Selon Santé Canada, la substitution d'un biosimilaire à son PBR doit être unique et se faire en collaboration avec le médecin, le pharmacien et le patient. La surveillance de l'efficacité et de l'innocuité est de mise.
- Selon l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ) : Le pharmacien peut faire la substitution si la dénomination commune est la même et si les deux médicaments sont jugés équivalents thérapeutiques.
- Aucune agence réglementaire ne se prononce sur l'équivalence thérapeutique ni sur les substitutions multiples.

Suivi et surveillance de la thérapie

La surveillance de la thérapie est au cœur des activités du pharmacien. La documentation et la déclaration des effets indésirables des biosimilaires sont essentielles en termes de pharmacovigilance, d'autant plus s'il est question d'interchangeabilité.

Conseil au patient

L'efficacité et les effets indésirables attendus des biosimilaires sont les mêmes que les effets observés avec leur nPBR. C'est un critère pour leur approbation. Les effets indésirables sont énumérés dans la monographie. Comme les produits biologiques sont des protéines issues de l'activité biologique de cellules souvent non humaines, les réactions immunologiques demeurent une préoccupation. Les patients vierges de traitement ou les patients ayant changé de traitement une fois ont des profils d'effets indésirables similaires⁵⁴. À ce jour, aucun nouvel effet secondaire n'a été rapporté dans les études sur les biosimilaires⁵⁵.

Conclusion

L'usage des biosimilaires permet au système de santé de faire des économies non négligeables. Ces économies peuvent élargir l'accès des patients aux produits biologiques. Le sujet des biosimilaires est en plein essor. L'expérience au Québec est limitée. Le niveau de connaissances des professionnels de la santé est un élément déterminant dans l'utilisation des biosimilaires. Le questionnement de l'équivalence thérapeutique, la possibilité de substitutions répétées, les différences existant entre les différentes classes de biosimilaires, la dénomination unique ainsi que l'immunogénicité demeurent des enjeux importants. ■

Références

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

1. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, et coll. Biosimilars: What clinicians should know. *Blood*. 2012;120(26):5111-7.
2. Leigh Revers EF. An introduction to biologics and biosimilars. Part I: Biologics: What are they and where do they come from? *Canadian Pharmacist Journal/Revue des pharmaciens du Canada*. 2010;143:1359.
3. Ndegwa S, Quansah K. **Produits biologiques ultérieurs – Tendances émergentes dans la réglementation et les cadres d'évaluation technologique [Analyse de l'environnement, numéro 43, ES0284].** Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2014. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/ES0284_SEBs_es_f.pdf
4. Kay J, Feagan BG, Guirguis MS, et coll. Health Canada/BIOTECCanada summit on regulatory and clinical topics related to subsequent entry biologics (biosimilars), Ottawa, Canada, 14 May 2012. *Biologicals*. 2012;40(6):517-27.
5. **Programme de gestion thérapeutique des médicaments. Biosimilaires. État des connaissances et recommandations.** Février 2017. [En ligne. Page consultée le 20 avril 2017] http://pgtm.org/documentation/FSW/Biosimilaires_EVA_PGTM_version%20finale%2010AVR2017.pdf.
6. Santé Canada. **Ligne directrice. Exigences en matière de renseignements et de présentation relatives aux médicaments biologiques biosimilaires.** 14 novembre 2016. [En ligne. Page consultée le 8 avril 2017] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/brgtherap/applic-demande/guides/seb-pbu/seb-pbu-2016-fra.pdf
7. Santé Canada. **Questions et réponses accompagnant la ligne directrice finale à l'intention des promoteurs : exigences en matière de renseignements et de présentation relatives aux produits biologiques ultérieurs.** 2010. [En ligne. Page consultée en avril 2017.]; <http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/applic-demande/guides/seb-pbu/01-2010-seb-pbu-qa-qr-fra.php>
8. Kresse GB. Biosimilars – science, status, and strategic perspective. *Eur J Pharm Biopharm*. 2009;72(3):479-86.
9. Leigh Revers EF. An introduction to biologics and biosimilars. Part II: Subsequent entry biologics: Biosame or biodifferent? *Canadian Pharmacist Journal/Revue des pharmaciens du Canada*. 2010;143(4):184-91.
10. Gottlieb S. Biosimilars: Policy, clinical, and regulatory considerations. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65(14 Suppl 6):S2-8.
11. Sharma B. Immunogenicity of therapeutic proteins. Part 3: Impact of manufacturing changes. *Biotechnol Adv*. 2007;25(3):325-31.
12. Food and Drug Administration. *Guidance for industry potency tests for cellular and gene therapy products* 2011.
13. Endrenyi L. *Biosimilar drug product development. Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, editor: CRC press; 2017.
14. Crommelin DJ, Storm G, Verrijck R, et coll. Shifting paradigms: biopharmaceuticals versus low molecular weight drugs. *Int J Pharm*. 2003;266(1-2):3-16.

15. Institut national d'excellence en santé et services sociaux. Capsule pharmacothérapeutique. INFLECTRA^{MD} – Polyarthrite rhumatoïde, spondylite ankylosante, arthrite psoriasique et psoriasis en plaques. Octobre 2015. [En ligne. Page consultée le 8 avril 2017.] https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2015/Inflectra_2015_10_cav.pdf
16. McCamish M, Woollett G. The state of the art in the development of biosimilars. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91(3):405-17.
17. Feagan BG, Choquette D, Ghosh S, et coll. The challenge of indication extrapolation for infliximab biosimilars. *Biologicals.* 2014;42(4):177-83.
18. Grampp G. Biosimilars – Scientific and Regulatory Considerations. Maryland Pharmacists Association meeting January 31, 2016.
19. Generics and Biosimilars Initiative (GABI). Biosimilars approved in Europe, mis à jour le 26 mai 2017. [En ligne. Page consultée le 28 avril 2017.] <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-Europe>
20. Santé Canada. Sommaire des motifs de décision – Omnitrope^{MD} – Santé Canada, 14 septembre 2009. [En ligne. Page consultée le 8 avril 2017.] <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/sommaire-motif-decision-detailOne.php?lang=fr&linkID=SBD00105>
21. Institut national d'excellence en santé et des services sociaux (INESSS). Extrait d'avis au ministre sur Omnitrope^{MD}, publié le 1^{er} juin 2010. [En ligne. Page consultée le 8 avril 2017.] https://www.inesss.qc.ca/index.php?id=72&DemandePluginController%5Buid%5D=830&DemandePluginController%5Bonglet%5D=4&DemandePluginController%5BbackUrl%5D=%252Findex.php%253Fid%253D42%2526no_cache%253D1%2526DemandePluginController%25255Bterme%25255D%253D0mnitrope%2526DemandePluginController%25255Bonglet%25255D%253D4%2526DemandePluginController%25255BEVALUES_pointer%25255D%253D0&cHash=9f3276036444c4dd289df2797cb1cca3
22. Liste RAMQ 2017 : RAMQ. Liste des médicaments, dernière mise à jour le 1^{er} avril 2017. [En ligne. Page consultée le 8 avril 2017.] <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/regie/publications-legales/Pages/liste-medicaments.aspx>
23. Santé Canada. Sommaire des motifs de décision – Grastofil – Santé Canada, 27 avril 2016. [En ligne. Page consultée le 8 avril 2017.] <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/sommaire-motif-decision-detailTwo.php?lang=fr&linkID=SBD00276>
24. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Évaluations des médicaments. Grastofil – Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique. Décembre 2016. [En ligne. Page consultée le 16 décembre 2016.] http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Decembre_2016/Grastofil_2016_12.pdf
25. Santé Canada. Sommaire des motifs de décision – Basaglar – Santé Canada, 21 octobre 2015. [En ligne. Page consultée le 8 avril 2017.] <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/sommaire-motif-decision-detailTwo.php?lang=fr&linkID=SBD00281>
26. Blevins TC, Dahl D, Rosenstock J, et coll. Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine compared with insulin glargine (Lantus^{MD}) in patients with type 1 diabetes in a randomized controlled trial: The ELEMENT 1 study. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(8):726-33.
27. Rosenstock J, Hollander P, Bhargava A, et coll. Similar efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine and insulin glargine (Lantus^{MD}) in patients with type 2 diabetes who were insulin-naïve or previously treated with insulin glargine: A randomized, double-blind controlled trial (the ELEMENT 2 study). *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(8):734-41.

28. Extrait de l'avis au ministre sur Basaglar, publié le 19 août 2016. [En ligne. Page consultée le 2 avril 2017.] https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Ao%C3%BBt_2016/Basaglar_2016_06.pdf
29. Sommaire des motifs de décision – Inflectra – Santé Canada, 4 avril 2014. [En ligne. Page consultée le 9 avril 2017.] <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/sommaire-motif-decision-detailTwo.php?lang=fr&linkID=SBD00253>
30. Santé Canada. Sommaire de décision réglementaire – Inflectra – Santé Canada, 10 juin 2016. [En ligne. Page consultée le 9 avril 2017.] <http://hpr-rps.hres.ca/reg-content/sommaire-decision-reglementaire-detail.php?lang=fr&linkID=RDS00124>
31. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, et coll. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: The PLANETRA study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(10):1613-20.
32. Park W, Hrycaj P, Jeka S, et coll. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: The PLANETAS study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(10):1605-12.
33. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Extrait d'avis au ministre sur Inflectra (colite ulcéreuse et maladie de Crohn), publié le 1^{er} février 2017. [En ligne. Page consultée le 8 avril 2017.] https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2017/Inflectra_Crohn_et_CU_2017_02.pdf
34. Jung YS, Park DI, Kim YH, et coll. Efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of infliximab, in patients with inflammatory bowel disease: A retrospective multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30(12):1705-12.
35. Kang YS, Moon HH, Lee SE, et coll. Clinical experience of the use of CT-P13, a biosimilar to infliximab in patients with inflammatory bowel disease: A case series. *Dig Dis Sci*. 2015;60(4):951-6.
36. Santé Canada. Sommaire des motifs de décision – Brenzys – Santé Canada, 3 novembre 2016. [En ligne. Page consultée le 14 avril 2017] <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/sommaire-motif-decision-detailTwo.php?lang=fr&linkID=SBD00333>
37. Lee YJ, Shin D, Kim Y, et coll. A randomized phase I pharmacokinetic study comparing SB4 and etanercept reference product (Enbrel^{MD}) in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82:64-73.
38. Emery P, Vencovsky J, Sylwestrzak A, et coll. A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):51-7.
39. WHO. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). In: Organization WH, editor. 2009.
40. Ventola CL. Biosimilars: part 1: proposed regulatory criteria for FDA approval. *P T*. 2013;38(5):270-87.
41. US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research. Considerations in Demonstrating Interchangeability With a Reference Product. Guidance for Industry. (Draft). January 2017. [En ligne. Page consultée le 8 avril 2017.] <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM537135.pdf>

42. *Guidance Draft Guidance for sponsors: Information and Submission Requirements for Subsequent Entry Biologics* 2008. [En ligne. Page consultée le 30 avril 2017.] http://www.smart-biggar.ca/Assets/DraftGuidanceSEB_2008-01-30.pdf
43. Santé Canada. *Biosimilars in Canada: New Draft Guidelines from Health Canada*, 2009. [En ligne. Page consultée le 30 avril 2017.] <http://www.torys.com/Publications/Documents/Publication%20PDFs/AR2009-32.pdf>
44. *Loi sur la pharmacie : Éditeur officiel du Québec. Loi sur la pharmacie, chapitre P-10. À jour au 1er décembre 2016.* [En ligne. Page consultée le 21 avril 2017.] <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/showdoc/cs/P-10/20050617?langCont=fr>
45. *Ordre des pharmaciens du Québec. Guide sur la substitution en pharmacie.* 1994. [En ligne. Page consultée le 28 mai 2017.] http://www.opq.org/doc/media/596_38_fr-ca_0_guide_substitution.pdf
46. *Purple Book: Lists of licensed biological products with reference product exclusivity and biosimilarity or interchangeability evaluations.* USA. [En ligne. Page consultée le 28 mai 2017.] <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/UCM412398.pdf>
47. Goll GL, Olsen IC, Jorgensen KK, et coll. *Biosimilar infliximab (CT-P13) is not inferior to originator infliximab: Results from a 52-week randomized switch trial in Norway [abstract].* *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10). [En ligne. Page consultée le 9 avril 2017.] <http://acrabstracts.org/abstract/biosimilar-infliximab-ct-p13-is-not-inferior-to-originator-infliximab-results-from-a-52-week-randomized-switch-trial-in-norway/>
48. Glinborg B, Juul Sorensen I, Jensen DV, et coll. *A nationwide non-medical switch from originator to biosimilar infliximab in patients with inflammatory arthritis. Eleven months' clinical outcomes from the Danbio registry [abstract].* *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10). [En ligne. Page consultée le 30 avril 2017.] <http://acrabstracts.org/abstract/a-nationwide-non-medical-switch-from-originator-to-biosimilar-infliximab-in-patients-with-inflammatory-arthritis-eleven-months-clinical-outcomes-from-the-danbio-registry/>
49. Schellekens H. *Bioequivalence and the immunogenicity of biopharmaceuticals.* *Nat Rev Drug Discov.* 2002;1(6):457-62.
50. *Food and Drug Administration. Guidance for industry immunogenicity assessment for therapeutic protein products.* USA. 2014.
51. Janssen. *Remicade^{MD}. Monographie de produit* 2016. [En ligne. Page consultée le 20 avril 2017.] http://www.janssen.com/canada/sites/www_janssen_com_canada/files/product/pdf/rmc_04262016_cpmf_nc191530.pdf
52. Ben-Horin S, Yavzori M, Benhar I, et coll. *Cross-immunogenicity: Antibodies to infliximab in Remicade-treated patients with IBD similarly recognise the biosimilar Remsima.* *Gut.* 2016;65(7):1132-8.
53. Santé Canada. *Ligne directrice – Présentation des plans de gestion des risques et des engagements en matière de suivi.* Publié le 26 juin 2015. [En ligne. Page consultée le 17 avril 2017.] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/alt_formats/pdf/pubs/medeff/guide/2015-risk-risques_management-gestion_plans/2015-risk-risques_management-gestion_plans-fra.pdf
54. D'Haens G. *Risks and benefits of biologic therapy for inflammatory bowel diseases.* *Gut.* 2007;56(5):725-32.
55. Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, et coll. *Interchangeability of biosimilars: A european perspective.* *Biodrugs.* 2017;31(2):83-91.

56. Tanaka Y, Yamanaka H, Takeuchi T, et coll. Safety and efficacy of CT-P13 in Japanese patients with rheumatoid arthritis in an extension phase or after switching from infliximab. *Mod Rheumatol*. 2017;27(2):237-45.
57. Takeuchi T, Yamanaka H, Tanaka Y, et coll. Evaluation of the pharmacokinetic equivalence and 54-week efficacy and safety of CT-P13 and innovator infliximab in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2015;25(6):817-24.
58. Park W, Yoo DH, Miranda P, et coll. Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):346-54.
59. Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J, et coll. Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):355-63.

5. Lequel parmi les énoncés suivants est faux ?

- A. Les biosimilaires sont des médicaments issus de l'activité métabolique de cellules vivantes.
- B. Les biosimilaires sont des produits biologiques génériques.
- C. Les produits biologiques occupent une place croissante dans l'arsenal thérapeutique.
- D. Le fabricant d'un biosimilaire peut demander l'approbation d'une indication par extrapolation à Santé Canada.
- E. Les lignes directrices sur les biosimilaires de Santé Canada ont été mises à jour en 2016.

**6. Lequel parmi les énoncés suivants est vrai ?
Lorsqu'un biosimilaire obtient une autorisation de mise en marché :**

- A. Il doit faire l'objet d'un plan de pharmacovigilance.
- B. Il a les mêmes indications que le produit biologique de référence.
- C. Il a démontré une efficacité supérieure à celle du produit biologique de référence.
- D. Il n'a pas fait l'objet d'étude clinique.
- E. Il a subi un processus de développement comparable à celui d'un médicament de synthèse chimique traditionnel.

**7. Lequel parmi les énoncés suivants est faux ?
Le biosimilaire devrait avoir une dénomination exclusive afin de :**

- A. prévenir toute confusion lors de la prescription
- B. éviter de déduire qu'il est identique au produit biologique de référence
- C. encadrer l'interchangeabilité
- D. prolonger le brevet du produit biologique de référence
- E. faciliter le suivi de l'innocuité et la déclaration d'effets indésirables

8. En général, on peut s'attendre à ce que le prix des biosimilaires engendre une économie de :

- A. 80 % B. 70 % C. 50 %
- D. 30 % E. 10 %

9. Lequel parmi les énoncés suivants est faux ?

- A. Il existe une ligne directrice sur la substitution automatique des produits biologiques au Québec.
- B. Santé Canada exige un ensemble réduit de données cliniques dans l'approbation des biosimilaires.
- C. Les dates d'expiration des brevets des produits biologiques de référence peuvent différer d'un pays à l'autre.
- D. L'insuline, l'érythropoïétine et les vaccins sont des exemples de produits biologiques.
- E. Contrairement aux cellules eucaryotes, les bactéries ne possèdent pas la machinerie cellulaire nécessaire pour produire des protéines glycosylées.

Intervenir : une nouvelle chronique est née !

Les années 2000 ont été marquées par de nombreux changements dans le domaine de la santé, notamment la déréglementation de plusieurs actes médicaux. Depuis 2002, l'équipe de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique s'est intéressée à l'évolution des différents rôles du pharmacien et aux retombées de ses interventions dans les soins de santé avec la mise en place d'Impact Pharmacie, une plateforme internationale accompagnée d'un blogue hebdomadaire. La plateforme Impact Pharmacie, qui recense les articles disponibles dans la littérature scientifique, est utilisée à des fins pédagogiques et professionnelles afin d'informer les décideurs, les pharmaciens et les autres professionnels de la santé sur les rôles du pharmacien et les retombées de l'activité pharmaceutique, au Canada, en Amérique du Nord, et un peu partout dans le monde.

Dans le cadre de ces travaux, de cette plateforme et de ce blogue hebdomadaire, nous sommes heureux de nous associer à l'équipe de Québec Pharmacie afin de mettre en valeur les articles pivots entourant les rôles du pharmacien et les retombées de ses interventions dans la chronique « Intervenir ». Cette chronique sera présente dans Québec Pharmacie afin d'exposer les pharmaciens à plus de 2183 articles (tant des devis prospectifs, transversaux, et rétrospectifs) qui permettent à tous les intervenants de la santé de collaborer de façon optimale avec les pharmaciens qui exercent en officine et en établissement de santé. La majorité de ces études ont été publiées au cours des dix dernières années. Ces articles proviennent de partout dans le monde. Ils mettent en évidence plus de 11 000 indicateurs de l'activité pharmaceutique. Près de la moitié de ces indicateurs permettent de vérifier l'impact de l'intervention pharmaceutique par une analyse statistique. Erreurs médicamenteuses, observance thérapeutique, coûts, effets indésirables : autant de thèmes couverts par ces indicateurs.

Affections, programmes de soins, et activités pharmaceutiques : cent thèmes sont couverts par ces articles sous ces trois volets.

Bien que le contexte de négociation et de reconnaissance soit actuellement plus difficile en pharmacie, il est plus que jamais essentiel de continuer notre réflexion et de demeurer en action. Si une majorité de pharmaciens assure une mise à jour continue de ses connaissances en consultant des articles relatifs à la pharmacothérapie, nous savons que seulement une minorité d'entre eux est exposée aux preuves quant aux rôles qu'elle joue et aux retombées de ses interventions.

Nous espérons que cette chronique répondra au désir des pharmaciens de promouvoir des modèles de pratique pharmaceutique qui répondent le mieux aux besoins de la société.

Jean-François Bussières, B. Pharm., M.Sc., M.B.A., responsable de la chronique «Intervenir»



Texte rédigé par **Nguyen Vu**, candidat au Pharm. D., et **Éléonore Ferrand**, candidate au Pharm. D.

Révision : Jean-François Bussières, pharmacien.

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

Texte original soumis le 15 février 2017.

Texte final remis le 17 mai 2017.

Dans le cadre de la plateforme « Impact Pharmacie » et du blogue « Le pharmacien est incontournable », l'équipe de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique (URPP) collabore à cette nouvelle chronique de *Québec Pharmacie* afin de mettre en valeur les études les plus pertinentes portant sur les rôles du pharmacien et les retombées de l'activité pharmaceutique. Compte tenu de l'évolution de la pratique pharmaceutique et des nouvelles activités réservées aux pharmaciens, les pharmaciens doivent s'intéresser aux meilleures données relatives aux modèles de pratique pharmaceutique.

Responsable de cette chronique :



Jean-François Bussières. B. Pharm., M.Sc., MBA,

professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Hypertension : l'impact de la contribution du pharmacien

L'hypertension artérielle est une maladie chronique définie comme « une élevation anormale de la pression que le sang exerce sur la paroi des art res¹ » et se traduit, dans la plupart des cas, par une tension systolique égale ou supérieure à 140 mmHg ou par une tension diastolique égale ou supérieure à 90 mmHg.

Objectifs d'apprentissage



1. Connaître les données de la documentation pharmaceutique décrivant les rôles du pharmacien et les retombées de ses interventions auprès de patients hypertendus.
2. Encourager les pharmaciens exerçant auprès de cette clientèle à se mettre en action afin d'explorer de nouveaux modèles de pratique et de nouveaux types d'intervention.

L'hypertension artérielle est à l'origine d'environ la moitié des décès dus aux accidents vasculaires cérébraux et aux cardiopathies responsables d'environ 9,4 millions de morts chaque année². Au Québec, de 2014 à 2015, la prévalence de l'hypertension artérielle chez les plus de 20 ans était de 20 % (1 550 020) de la population³.

D'expression souvent asymptomatique, elle est qualifiée de « tueuse silencieuse », car de nombreux patients ignorent leur statut tensionnel avant l'apparition de symptômes synonymes d'une progression insidieuse et d'une avancée de la pathologie. Un diagnostic précoce est indispensable pour maîtriser la pression artérielle afin d'éviter les complications qui représentent un lourd fardeau sur le plan socio-économique ainsi qu'un problème de santé publique.

Le traitement de l'hypertension passe tout d'abord par des mesures non pharmacologiques avec une action ciblée sur la maîtrise des facteurs de risque cardiovasculaires (p. ex. alcool, tabac, cholestérol, sédentarité, obésité, consommation sodée). Cependant, ces mesures sont parfois insuffisantes et le recours aux traitements pharmacologiques en complément des changements de mode de vie est indispensable. Du fait du caractère « sournois » de cette maladie, il est nécessaire de bien expliquer aux patients hypertendus les objectifs du traitement et l'importance d'y adhérer, car ils peuvent ne ressentir aucune amélioration sous traitement. En s'intégrant dans un programme de collaboration interprofessionnelle, le pharmacien est un interlocuteur privilégié pour établir un lien de confiance et accompagner le patient au quotidien afin d'influer activement sur le traitement antihypertensif (p. ex., suivi tensionnel, conseils, adaptation des traitements, recueil d'informations relatif aux événements indésirables).

Dans cet article, nous abordons la revue systématique de Cheema et coll. qui recense les meilleures données relatives aux rôles du pharmacien et aux retombées de son intervention sur l'hypertension. Cet article présente un résumé de cette étude, suivi d'une analyse commentée.

Que retenir de cette étude ? (incluant les limites et la validité externe)

Cette revue systématique met en évidence les retombées positives des interventions du pharmacien dans la gestion de l'hypertension. Ces interventions contribuent à une réduction significative de la pression artérielle systolique (baisse moyenne de 6,1 mmHg) et diastolique (baisse moyenne de 2,5 mmHg), à une résolution de nombreux problèmes liés à la médication, à une amélioration de l'adhésion au traitement

Titre de l'article : *The impact of interventions by pharmacists in community pharmacies on control of hypertension: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials.*

Auteurs : Cheema E, Sutcliffe P, Singer DR.

Référence : Br J Clin Pharmacol 2014;78(6):1238-47. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24966032>

Objectifs

Réaliser une revue systématique et une méta-analyse des études randomisées contrôlées traitant des retombées des interventions menées par le pharmacien communautaire sur le contrôle de la pression artérielle de patients hypertendus.

Résultats principaux

- La recherche bibliographique a permis de recenser 330 articles.
- Dix études ont été ajoutées manuellement après avoir sélectionné ce qui était pertinent à partir des autres revues systématiques.
- Au total, 16 articles ont été inclus afin de réaliser la revue systématique, et 11 pour la méta-analyse. Une étude ne rapportant pas de données quantitatives de la pression artérielle et quatre autres décrivant des interventions limitées du pharmacien ont été exclues de la méta-analyse.
- Les articles sélectionnés ont décrit des études randomisées contrôlées nord-américaines (56 %, 9/16), européennes (31 %, 5/16) ou provenant d'autres continents (13 %, 2/16) pour des interventions de 3 à 13 mois.
- Au total, 3 034 patients âgés de 53 à 72 ans ont été inclus.

Interventions (lien vers l'autre tableau)

Méthode (lien vers l'autre tableau)

Résultats principaux

- Les résultats des 16 études incluses dans la revue systématique ont démontré l'impact favorable du pharmacien sur la pression systolique et diastolique. Toutefois, quatre études ne décrivent pas l'intervention du pharmacien et une ne recense pas les valeurs de pression artérielle.
- Les 11 études retenues pour la méta-analyse ont démontré une diminution significative de la pression artérielle systolique de 6,1 mmHg ($p < 0,00001$) et diastolique de 2,5 mmHg ($p < 0,00001$) à la suite de l'intervention du pharmacien, que le patient ait eu ou non des comorbidités cardiovasculaires.
- En ce qui concerne les problèmes liés à la médication (p. ex., choix de l'antihypertenseur, effets secondaires des antihypertenseurs et traitements sous-optimaux), 822 problèmes ont été détectés chez 337 patients à partir de l'analyse de cinq études. Les résultats indiquent que le pharmacien a pu résoudre 38 % (205/539) des problèmes liés à la médication dans le groupe « intervention ».
- En ce qui concerne l'adhésion au traitement, sept études ont évalué l'impact des interventions du pharmacien. Une étude a rapporté une augmentation de l'adhésion ($p < 0,005$) sans apporter de données quantitatives. Les six autres ont rapporté une amélioration significative ($p < 0,001$) dans les groupes « intervention »; augmentation de 56 % (203/360) à 68 % (246/360) dans le groupe « intervention », comparativement à 59 % (190/320) à 61 % (195/320) dans le groupe témoin.
- En ce qui concerne la maîtrise des facteurs de risque cardiovasculaire, trois études ont recensé une baisse du taux de cholestérol total. L'une d'entre elles a rapporté une baisse de 0,52 mmol/L ($p < 0,001$) dans le groupe « intervention ». Sur le plan glucidique, deux études sur trois ont noté une diminution moyenne de 0,5 % à 1 % du taux de HbA1c.

Conclusion des auteurs

Le traitement de l'hypertension nécessite une approche multidisciplinaire où, comme le montrent les résultats de cette méta-analyse, le pharmacien a un rôle clé à jouer, puisqu'il est à l'origine d'interventions conduisant à une baisse tensionnelle et à une amélioration de l'adhésion au traitement, ainsi qu'à l'origine de la résolution des problèmes liés à la médication.

et à une réduction de certains facteurs de risque. Comme pour la plupart des revues systématiques, un nombre très limité d'articles est retenu compte tenu des critères d'inclusion : la présente revue porte ainsi sur les 16 meilleures preuves associées à des interventions pharmaceutiques. Compte tenu de la prévalence de l'hypertension, le pharmacien doit s'assurer d'optimiser ses interventions auprès de cette clientèle et de documenter périodiquement les valeurs d'hypertension de ses patients afin d'atteindre les cibles thérapeutiques visées par l'équipe traitante.

Liens avec la pratique

La Société québécoise d'hypertension artérielle a mis à jour, durant l'été 2016, le document *La prise en charge systématisée des personnes atteintes d'hypertension artérielle*⁴. Ce guide multidisciplinaire décrit 16 rôles spécifiques pour le pharmacien communautaire et deux rôles complémentaires pour le pharmacien exerçant en clinique ou dans un groupe de médecine de famille.

En vertu de l'entente AQPP-MSSS⁵, la règle 32 prévoit les modalités de service de la prise en charge de l'ajustement de la dose de médicaments pour l'atteinte de cibles thérapeutiques visant un ou plusieurs des champs thérapeutiques suivants, incluant l'hypertension artérielle. L'entente précise que le service inclut les activités suivantes : « 1. L'acceptation de la prise en charge de la personne assurée et des cibles définies par le médecin; 2. La rencontre initiale pour établir le plan de traitement et la fréquence des suivis; 3. L'interprétation des résultats des différentes analyses de laboratoire ou des tests requis pour la prise en charge. Le coût des tests effectués en pharmacie, le cas échéant, n'est pas inclus dans la rémunération du pharmacien pour le service de la prise en charge; 4. La rédaction de l'ordonnance d'ajustement de la médication, le cas échéant; 5. L'inscription au dossier de la personne assurée de l'ajustement de la médication, le cas échéant, et de la justification clinique; 6. La communication des résultats des analyses de laboratoire ou des tests et, le cas échéant, des ajustements au médecin et à la personne assurée; 7. La réalisation d'entrevues de suivi selon le plan de traitement établi. Le pharmacien qui prend en charge l'ajustement de la dose de médicaments d'une personne assurée avec l'objectif de l'atteinte de cibles thérapeutiques fournies par le médecin traitant pour l'un ou l'autre des champs thérapeutiques précités a droit aux tarifs désignés au point 26 de l'annexe III pour la rencontre initiale ainsi qu'à un forfait annuel. Le service correspondant à la rencontre initiale est facturé au moment où cette rencontre a lieu. La date de la rencontre initiale et le plan de suivi établi doivent être consignés au dossier de la personne assurée. Ces renseignements doivent également être versés au registre des ordonnances et une copie doit être transmise à la Régie sur demande ». Un tarif de 15,50 \$ est prévu pour la rencontre initiale et de 19,50 \$ pour la rencontre initiale relative à deux cibles thérapeutiques. Un montant forfaitaire annuel de 40,00 \$ en deux versements est également prévu.



Interventions des pharmaciens en matière d'hypertension

Interventions	Méthode
Les auteurs ont défini cinq catégories d'intervention du pharmacien dans les études incluses : ■ Éducation du patient sur le traitement pharmacologique de l'hypertension ■ Éducation du patient sur les mesures non pharmacologiques, comme la nutrition, le poids santé, la consommation d'alcool et la cessation tabagique ■ Éducation du patient afin d'améliorer son adhésion au traitement ■ Détection proactive des effets secondaires et des problèmes de prescription ■ Communication avec les prescripteurs lorsque nécessaire, afin d'optimiser le traitement	■ Revue de la documentation réalisée à partir de huit bases de données : Web of Science, Embase, The Cochrane Library, Medline Ovid, Biomed Central, Biosis Citation Index, CINAHL et PsylINFO ■ La méthodologie de l'étude a été évaluée par deux auteurs; un troisième intervenant pouvant intervenir si besoin ■ L'outil Cochrane a été utilisé pour évaluer le risque de biais ■ Données extraites à partir des études : type d'étude réalisé, caractéristiques des populations étudiées, types d'interventions et résultats de ces dernières ■ Principaux critères d'inclusion : □ Études randomisées contrôlées et revues systématiques d'études randomisées contrôlées évaluant les retombées cliniques d'interventions de pharmaciens communautaires chez des patients adultes atteints d'hypertension essentielle □ Études pour lesquelles au moins 80 % de la population étudiée remplissait les critères d'inclusion □ Études incluant des patients avec des problèmes cardiovasculaires concomitants ■ Principaux critères d'exclusion : □ Études portant sur des interventions multidisciplinaires pour lesquelles le rôle du pharmacien n'était pas clairement défini □ Revues systématiques d'études randomisées contrôlées contenant moins de 50 % d'études admissibles □ Résumés et rapports de conférence □ Articles non publiés en anglais

En outre, le pharmacien peut également facturer une opinion pharmaceutique dans le cas d'inobservance du traitement (sous ou surconsommation), notamment pour le traitement des maladies cardiaques et de l'hypertension artérielle (19,79 \$). L'annexe VII de l'entente précise les classes thérapeutiques admissibles en hypertension artérielle (huit classes).

Que faire ?

- Prodiguer des soins pharmaceutiques complets aux patients atteints d'hypertension;
- Intégrer les rôles proposés aux pharmaciens communautaires dans le guide de prise en charge de l'hypertension artérielle de la Société québécoise d'hypertension artérielle;
- Proposer d'emblée un tensiomètre pour les nouveaux patients et leur indiquer l'importance de noter leurs résultats pour une revue ultérieure;
- Assurer un suivi systématique de la tension artérielle des nouveaux patients hypertendus dès les premières semaines de traitement;
- S'assurer de distribuer des livrets d'information aux patients pour les sensibiliser à l'importance de leurs habitudes de vie sur la maîtrise de leur tension;
- Prévoir un suivi régulier, par exemple tous les six mois pour les patients hypertendus utilisant un pilulier, avec les documents de préparation/vérification sur des paramètres tels que la tension artérielle, la créatinine, le potassium et le sodium si applicable, la fréquence cardiaque, et des épisodes d'hypotension orthostatique éventuels;
- Évaluer l'utilisation des règles de tarifs applicables à l'hypertension artérielle;
- Évaluer les retombées des nouvelles activités réservées aux pharmaciens. ■

Références

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

1. Office québécois de la langue française. Hypertension artérielle. [En ligne.] http://www.granddictionnaire.com/ficheOqlf.aspx?Id_Fiche=8373363 (site visité le 19 février 2017).
2. Organisation mondiale de la santé (OMS). Questions-réponses sur l'hypertension artérielle. [En ligne.] <http://www.who.int/features/qa/82/fr/> (Site visité le 19 février 2017.)
3. Centre intégré de santé et de services sociaux des Laurentides, Québec [En ligne.] http://www.santelaurentides.gouv.qc.ca/fileadmin/documents/Sante_publique/SPER/Fiches_Regard_Sante/Fiche_RS_Hypertension.pdf (Site visité le 19 février 2017.)
4. Société québécoise d'hypertension artérielle (SQHA). Prise en charge systématisée des personnes atteintes d'hypertension artérielle. 4^e édition. 2016. [En ligne.] <http://sqha.hypertension.qc.ca/info-professionnels/prise-en-charge-systematisee/> (Site visité le 19 février 2017.)
5. Entente MSSS-AQPP. Manuel des pharmaciens. 2015-2018. [En ligne.] <http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/manuels/260-pharmaciens/ententeaqppmsss2015.pdf> (Site visité le 19 février 2017.)

10. Les pharmaciens interviennent dans la prise en charge de l'hypertension artérielle. Quel énoncé parmi les suivants est faux ?

- A.** Les interventions pharmaceutiques ont contribué à diminuer significativement la pression artérielle systolique et diastolique chez les patients atteints de problèmes cardiovasculaires.
- B.** Les interventions pharmaceutiques ont contribué à diminuer significativement la pression artérielle systolique et diastolique chez les patients non atteints de problèmes cardiovasculaires.
- C.** Les interventions pharmaceutiques ont contribué à améliorer l'adhésion des patients aux traitements médicamenteux.
- D.** Les interventions pharmaceutiques n'ont pas contribué à modifier les facteurs de risque associés à l'hypertension artérielle.
- E.** Les interventions pharmaceutiques ont permis de résoudre des problèmes liés à la médication.

11. Au Québec, les pharmaciens peuvent intervenir dans la prise en charge de l'hypertension artérielle. Quel énoncé parmi les suivants est faux ?

- A.** Le document de la Société québécoise d'hypertension artérielle, *La prise en charge systématisée des personnes atteintes d'hypertension artérielle*, décrit 16 rôles spécifiques pour le pharmacien communautaire et deux rôles complémentaires pour le pharmacien exerçant en clinique ou dans un groupe de médecine de famille.
- B.** Le pharmacien peut facturer une opinion pharmaceutique dans les cas d'inobservance du traitement (sous ou surconsommation), notamment pour le traitement des maladies cardiaques et de l'hypertension artérielle.
- C.** En vertu de l'entente AQPP-MSSS, la règle 12 prévoit les modalités de service de la prise en charge de l'ajustement de la dose de médicaments pour l'atteinte de cibles thérapeutiques visant un ou plusieurs des champs thérapeutiques suivants, incluant l'hypertension artérielle.
- D.** Le pharmacien devrait prodiguer des soins pharmaceutiques complets aux patients atteints d'hypertension.
- E.** Le pharmacien devrait proposer d'emblée un tensiomètre pour les nouveaux patients et leur indiquer l'importance de noter leurs résultats pour une revue ultérieure.