



Québec
Pharmacie

La référence en formation continue

Février – mars 2018 | vol. 65 | n° 1

L'usage approprié de l'isosorbide mononitrate



Le traitement de l'acné vulgaire

Pharmacothérapie
après une chirurgie
bariatrique (2^e partie)

Le dupilumab



4 UFC DE L'OPQ

eCortex~~x~~.ca

Éditorial

Une chance
qu'on s'aime

À vos soins

L'usage approprié
de l'isosorbide
mononitrate



Place aux questions

Comment la
chirurgie bariatrique
affecte-t-elle la
pharmacothérapie?
(2^e partie)

Les pages bleues

Le traitement de
l'acné vulgaire

Avez-vous entendu parler de...

Le dupilumab
(Dupixent^{MD})

QUESTIONS DE



répondez sur
eCortex

R E C R U T E M E N T



Québec Pharmacie

Nous sommes à la recherche de
responsables de chroniques!

Pour plus d'informations, allez à la page après l'éditorial

Des gens de **chez nous**
au service des gens

d'ICI
DEPUIS 1955



C'est dans l'inconfort que l'on devient plus fort

Chez Pro Doc, nous sommes entièrement dédiés à nos clients et nous en faisons notre priorité.

Nous avons franchi plusieurs obstacles de taille depuis 1955 et nous en sommes toujours sortis grandis et maintenant qu'une entente à long terme est intervenue entre le gouvernement du Québec et l'industrie pharmaceutique (générique), nous pouvons nous consacrer, pleinement, à vous donner le meilleur service de l'industrie!

Grâce à nos fidèles clients, nous sommes fiers d'être la marque de médicaments la plus vendue au Québec!

100%
avec VOUS

Pro Doc



Une chance qu'on s'aime

En ce mois de février, j'ai envie de vous parler d'amour mais plus particulièrement de l'attachement professionnel que nous portons envers nos patients, et de façon réciproque. N'ayez crainte, je n'ai pas l'intention de vous chanter la sérénade comme Jean-Pierre Ferland. Par contre, je ne vous garantis pas que vous n'aurez pas sa chanson à succès dans la tête pour un bon moment¹.

Malheureusement, sous la charge de travail, nous observons que nos services se déshumanisent, que notre dévouement s'étirole sous les réformes, que la flamme professionnelle s'éteint peu à peu. Je suis pharmacienne pour être une personne pleine de savoir, capable non seulement de donner des soins pharmaceutiques de qualité, mais aussi, et surtout, des soins en relation avec mes patients et leurs proches. C'est le savoir relationnel, le plus grand défi d'un pharmacien à notre époque.

Pour être en relation avec les autres, il faut apprendre l'art de bien communiquer. En tant que pharmaciens, nous parlons beaucoup (trop?), mais sommes-nous pour autant en relation? On dit que la communication est un pont entre les gens, mais c'est trop souvent un pont sur lequel il circule peu de choses, outre des mots qu'on lance sans prendre le temps d'en mesurer l'impact.

Une chance que j't'ai

Mes patients ont certainement fait de moi une meilleure pharmacienne, en me challengeant constamment, en me forçant à me tenir à jour et même à me dépasser.

Également, une meilleure personne, en me permettant d'avoir une appréciation positive de moi-même dans mon travail. Aussi, en acquérant plus de confiance en soi pour mieux gérer les situations difficiles dans mon quotidien de pharmacienne.

En les écoutant attentivement, les malades me transmettent un savoir précieux, celui du savoir-vivre avec la maladie, la souffrance et parfois la mort. Ces gens m'apprennent à vivre !

Le lien que je crée avec mes patients me permet de grandir, de m'enrichir, de m'ouvrir.

Tu m'as

Mes clients peuvent compter sur mon expertise de spécialiste du médicament. Mon rôle de gardienne de la pharmacothérapie leur procure la paix d'esprit.

Je tente de demeurer présente pour une écoute empathique durant les périodes difficiles : maladie, hospitalisation, souffrances personnelles ou, parfois, de leurs proches.

En ma qualité d'influenceuse cachée sous son sarrau, je fais cheminer les gens dans leurs décisions pour améliorer leur santé. Également, je tente de mettre en place des « conditions gagnantes » afin de créer un partenariat avec eux.

Le lien que mes patients tissent avec moi leur permet de grandir, de s'enrichir, de s'ouvrir.

Une chance qu'on s'a ■

1. Jean-Pierre Ferland. « Une chance qu'on s'a ». Album *Écoute pas ça*. 1995.

<https://www.youtube.com/watch?v=P46dESKyrfY>

R E C R U T E M E N T



Nous recherchons :

Un(e) coresponsable

pour la chronique « Les pages bleues »

Un(e) responsable

pour la chronique « Pharmacovigilance ».

les pages
bleues

pharmaco-
vigilance

La formation continue vous passionne ?
Vous aimeriez contribuer à une revue de formation continue
chère au cœur des pharmaciens ?
Vous êtes une pharmacienne ou un pharmacien
inscrit au tableau de l'OPQ ?

Cette implication est pour vous !

En tant que responsable d'une chronique, vous devez recruter
des auteurs et des réviseurs scientifiques pour *Québec Pharmacie*.
Cette contribution à *Québec Pharmacie* est rémunérée.

Pour manifester votre intérêt ou pour toutes questions,
veuillez communiquer avec
Mme Céline Léveillé-Imbeault,
rédactrice en chef de *Québec Pharmacie*,
qp.redacteurs@gmail.com

Texte rédigé par **Leila Wakim**, Pharm. D., M. Sc., pharmacienne à l'Hôpital LaSalle, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal

Révision : Emmanuel Bebawi, Pharm. D., M. Sc., pharmacien à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, et candidat au doctorat en médecine de l'Université de Montréal

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

Texte original soumis le 8 janvier 2018.

Texte final remis le 9 janvier 2018.

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

Responsables de cette chronique :

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

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

L'usage approprié de l'isosorbide mononitrate (Imdur^{MD})

Discussion

L'isosorbide mononitrate (ISMN) est un nitrate à longue durée d'action utilisé dans le traitement de l'angine de poitrine¹. Commercialisé sous le nom Imdur^{MD}, cet agent est disponible sous forme de comprimés à libération prolongée et est conçu pour prévenir les crises d'angine chez les patients atteints d'angine chronique stable¹.

QUESTION DE



Objectifs d'apprentissage

1. Optimiser l'usage de l'isosorbide mononitrate dans le traitement de l'angine de poitrine.
2. Revoir les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'isosorbide mononitrate ainsi que le principe de tolérance aux nitrates.



Présentation du cas clinique

Monsieur AS, 62 ans, 82 kg, est connu pour une maladie coronarienne athérosclérotique (MCAS) pour laquelle un traitement médical a été préconisé par son équipe traitante. Il est également atteint de dyslipidémie, d'hypertension et d'un diabète de type 2. Son profil pharmacologique figure au **tableau I**. Sa maladie est bien maîtrisée avec cette médication depuis trois ans. Depuis quelques semaines, il se plaint d'une douleur thoracique rétrosternale serrative qui survient lorsqu'il monte l'escalier pour se rendre à son appartement au deuxième étage. La douleur disparaît lorsqu'il se repose, mais il a noté qu'elle survient également quand il fait du jogging, soit au moins deux fois par semaine. Inquiet par la localisation et le type de douleur ressentie, il se présente chez son médecin de famille qui procède à l'ajustement de son traitement antiangineux. Il se présente ensuite à la pharmacie avec sa nouvelle ordonnance : « Augmenter Imdur^{MD} à 60 mg po BID, #60, Ren : 12 ».

I Profil pharmacologique de Monsieur AS

Médicament	Indication
Bisoprolol 10 mg po die	MCAS/Hypertension
Amlodipine 10 mg po die	MCAS/Hypertension
Isosorbide mononitrate 60 mg po die	MCAS
Janumet ^{MD} 1000 mg-50 mg po bid	Diabète de type 2
Acide acétylsalicylique 80 mg po die	MCAS
Atorvastatine 40 mg po die	Dyslipidémie

L'angine stable survient lorsque la demande myocardique en oxygène dépasse la quantité d'oxygène disponible au cœur^{2,3}. Ce déséquilibre entre l'offre et la demande d'oxygène est souvent la résultante d'une maladie coronarienne obstructive. On définit la maladie coronarienne obstructive comme une obstruction d'au moins 50 % du tronc commun ou d'au moins 70 % d'une autre artère coronaire majeure, soit l'interventriculaire antérieure (IVA), la circonflexe (Cx) ou la coronaire droite (CD). Cette réduction du flot sanguin prive certaines régions du cœur d'oxygène, ce qui cause de l'ischémie, favorisant la plupart du temps l'apparition d'une douleur thoracique constrictive ou sous forme de pression qui peut irradier au bras gauche, à la mâchoire et/ou au dos^{2,3}. Cette douleur associée à l'angine disparaît lorsqu'une perfusion adéquate du cœur est rétablie ou lorsque la demande d'oxygène est réduite². Les nitrates sont des agents de

choix dans le traitement de cette pathologie, lorsque les bêtabloquants et/ou les inhibiteurs des canaux calciques sont insuffisants ou contre-indiqués^{3,4}.

L'ISMN est le métabolite actif de l'isosorbide dinitrate (ISDN)¹. L'ISDN est également indiqué pour traiter l'angine de poitrine. Toutefois, sa biodisponibilité orale n'est que de 10 % à 20 %². L'ISMN, quant à lui, a une biodisponibilité orale d'environ 100 %^{1,2}. Les comprimés à libération prolongée d'ISMN libèrent le principe actif graduellement pendant une période de 10 heures¹. La formulation à courte durée d'action de l'ISMN n'est pas disponible au Canada.

Le mécanisme d'action de l'ISMN est essentiellement le même que pour tous les dérivés nitrés². L'ISMN cause une dilatation des veines ainsi que, dans une moindre

- S**
- Monsieur AS ressent une douleur thoracique serrative à l'effort (lorsqu'il monte les escaliers ou fait du jogging).
 - La douleur n'est pas présente au repos.
 - Il est connu pour une MCAS sous traitement médical.

O 62 ans, 82 kg, diagnostic : angine à l'effort. Médicaments au profil pour traiter l'angine : bisoprolol 10 mg po die, amlodipine 10 mg po die, isosorbide mononitrate 60 mg po die. Ordonnance rédigée par son médecin de famille pour augmenter l'Imdur à 60 mg po BID. TA : 138/87 mmHg FC : 65 bpm.

A Le patient présente depuis quelques semaines des symptômes d'angine à l'effort malgré un traitement par un bêtabloquant (bisoprolol), un inhibiteur des canaux calciques (amlodipine) et un nitrate à longue durée d'action (isosorbide mononitrate). Afin d'optimiser le traitement, le médecin décide d'augmenter la dose d'isosorbide mononitrate. Or, afin d'éviter de créer une tolérance aux nitrates chez ce patient, il faudrait maintenir une seule prise par jour d'isosorbide mononitrate, tout en augmentant la dose pour traiter son angine. Si le patient est constamment exposé aux nitrates, l'effet bénéfique de ce traitement disparaîtra et ses symptômes d'angine réapparaîtront. Puisque le comprimé d'Imdur est conçu pour libérer le principe actif pendant 10 heures, le patient bénéficie d'une période sans nitrates lorsque le médicament est administré une fois par jour. Cette posologie permet donc de préserver l'efficacité du traitement.

- P**
- Aviser le patient que le prescripteur sera joint pour apporter une modification à la posologie du médicament afin de préserver l'efficacité du traitement.
 - Joindre le prescripteur et suggérer de conserver une prise unique quotidienne, malgré l'augmentation de la dose d'ISMN.
 - Rédiger une opinion pharmaceutique pour documenter l'intervention et l'acheminer au prescripteur afin qu'il la conserve dans son dossier patient.
 - Aviser le patient de la discussion qui a eu lieu et du changement apporté à son ordonnance.
 - Lui expliquer la raison du changement, l'aviser des effets indésirables possibles à la suite d'une augmentation de la dose et renforcer l'importance de l'adhésion au traitement.
 - Planifier un suivi téléphonique avec lui dans cinq jours pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de la nouvelle dose d'ISMN.

mesure, des artères périphériques par son action sur les muscles lisses vasculaires¹. Les nitrates entraînent la formation d'oxyde nitrique, notamment dans les cellules des muscles lisses vasculaires². L'oxyde nitrique active l'enzyme guanylate cyclase, qui transforme la guanine triphosphate (GTP) en guanine monophosphate cyclique (GMPc), entraînant ainsi une augmentation de la concentration de GMPc². Cette augmentation de la GMPc empêche la myosine d'interagir avec l'actine pour contracter les muscles et favorise donc un relâchement des muscles lisses vasculaires². Ce relâchement veineux réduit la précharge, ce qui diminue la tension de la paroi ventriculaire et se traduit, par conséquent, par la réduction de la demande myocardique en oxygène^{1,5,6}. L'ISMN dilate également les artères coronaires, permettant ainsi une meilleure perfusion des régions ischémiques du cœur^{1,5}.

Un problème fréquent avec les nitrates est la tolérance au traitement (tachyphylaxie)⁶. Ce phénomène a été observé chez les travailleurs exposés, dans leur milieu de travail, à des nitrates organiques volatils, notamment lors de la production de matières explosives^{2,6}. Au début de la semaine de travail, les travailleurs présentaient des céphalées et des étourdissements qui s'atténuaient après quelques jours^{2,6}. Cette résolution des symptômes s'expliquerait par la manifestation d'une tolérance. Les symptômes récidivaient cependant chaque lundi, si bien que ce problème de santé a été appelé « maladie du lundi »². La récurrence des symptômes démontre donc qu'une interruption de l'exposition aux nitrates pendant quelques jours, soit les fins de semaine alors que les travailleurs n'étaient pas dans leur milieu de travail, peut renverser la tolérance aux nitrates^{2,6}.

Le mécanisme qui sous-tend la manifestation d'une tolérance aux nitrates est encore incertain⁶. Il s'agirait essentiellement d'une réduction de l'effet des nitrates au niveau vasculaire⁶. Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer ce phénomène complexe⁷. Par ailleurs, une sensibilité augmentée aux vasoconstricteurs a été observée à la suite d'une exposition soutenue aux nitrates⁸. Une exposition continue aux nitrates peut également contribuer à l'apparition d'un dysfonctionnement de l'endothélium vasculaire, entraînant une perte de la réponse endothéliale aux nitrates⁸.

Enfin, une exposition continue aux nitrates pourrait produire une carence en groupes sulfhydryles réduits et, par conséquent, une diminution de la production de nitrosothiols, sources de NO, et de GMPc⁹. Une interruption de l'exposition aux nitrates pourrait alors permettre aux groupes sulfhydryles de se réduire et ainsi rétablir un niveau adéquat de GMPc⁹. Dans cette optique, les timbres de nitroglycérine sont appliqués pour une période de 12 à 14 heures, et la monographie recommande de les retirer pendant 10 à 12 heures afin de maintenir l'efficacité du traitement¹⁰. La tolérance est également observée avec les perfusions intraveineuses de nitroglycérine après 24 heures de traitement continu⁹. Pour ce qui est de l'ISMN, un intervalle de 10 à 12 heures sans médicament permet d'empêcher ou de renverser la tolérance^{1,6}.

Opinion pharmaceutique

Bonjour Docteur,

Tel que discuté au téléphone, je suggère que l'on ajuste l'Imdur de Monsieur AS en augmentant la dose de 60 mg à 120 mg, tout en maintenant une prise uniquotidienne. En effet, la libération prolongée de l'Imdur assure une libération d'isosorbide mononitrate pendant 10 heures, et son effet peut durer jusqu'à 12 heures. La prise uniquotidienne de ce médicament permet donc de garder une période sans nitrates de 12 heures, nécessaire pour éviter la manifestation d'une tolérance aux nitrates et maintenir l'efficacité du traitement. Ayant obtenu votre accord au téléphone, je joins à la présente opinion l'ordonnance d'Imdur ajustée pour Monsieur AS. J'effectuerai un suivi des symptômes avec le patient dans cinq jours et vérifierai au même moment s'il présente des effets indésirables à la suite de l'augmentation de la dose.

En toute collaboration,
La pharmacienne

Acte pharmaceutique facturable

Opinion inefficacité : modifier le dosage (teneur ou posologie) prescrit. ■

Références

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

1. AstraZeneca Canada Inc. Monographie - Imdur^{MD}. Mississauga, Ontario; 2011.
2. Katzung BG. Chapter 12: Vasodilators & the Treatment of Angina Pectoris. Dans : Basic and Clinical Pharmacology. 14^e éd.
3. Tarkin JM, Kaski JC. Pharmacological treatment of chronic stable angina pectoris. Clin Med Lond Engl. fév. 2013; 13(1): 63-70.
4. Mancini GBJ, Gosselin G, Chow B, Kostuk W, Stone J, Yvorchuk KJ, et coll. Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Diagnosis and Management of Stable Ischemic Heart Disease. Can J Cardiol. Août 2014; 30(8): 837-49.
5. Lexicomp. Isosorbide mononitrate: Drug information [Internet]. Wolters Kluwer, Inc.; 2017. Disponible à: <https://www.uptodate.com/contents/isosorbide-mononitrate-drug-information>
6. Kannam JP, Gersh BJ. Nitrates in the management of stable angina pectoris [Internet]. UpToDate, Wolters Kluwer, Inc.; 2017. Disponible à: <https://www.uptodate.com/contents/nitrates-in-the-management-of-stable-angina-pectoris>
7. Soman B. The role of organic nitrates in the optimal medical management of angina. E-Journal of Cardiology Practice [Internet]. Avril 2017; 15(2). <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-15/The-role-of-organic-nitrates-in-the-optimal-medical-management-of-angina>

8. Munzel T. *Explaining the Phenomenon of Nitrate Tolerance*. Circ Res. 30 sept 2005; 97(7): 618-28. +
9. Parker JO. *Nitrate therapy in stable angina pectoris*. N Engl J Med. 25 juin 1987; 316(26): 163-42.
10. Novartis Pharma Canada Inc. *Monographie - TRANSDERM-NITRO(R)*. Dorval, Québec; 2011.



eCortex.ca

Répondez à ces questions en vous rendant sur eCortex.

Date limite : 5 mars 2019. Donne 4 UFC.

1. Lequel des énoncés suivants est vrai ?

- A. L'isosorbide dinitrate est le métabolite actif de l'isosorbide mononitrate.
- B. Les comprimés à libération prolongée d'isosorbide mononitrate libèrent le principe actif sur 24 heures et doivent donc être administrés une fois par jour.
- C. La tachyphylaxie, ou tolérance aux nitrates, est irréversible.
- D. Un intervalle sans médicament permet de prévenir la manifestation d'une tolérance aux nitrates.



Serez-vous l'un
des lauréats 2018 ?



Soumettez votre candidature
dès maintenant

www.professionsante.ca/PrixProfessionSante

Texte rédigé par **Nadia Proulx**, B. Pharm., Pharmacie Lemay, Tremblay et Verdon

Révision : Isabelle Giroux, B. Pharm., M. Sc., pharmacienne en centre hospitalier,
Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ)

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

Texte original soumis le 8 octobre 2016.

Texte final remis le 30 novembre 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

Comment la chirurgie bariatrique affecte-t-elle la pharmacothérapie ? 2^e partie

Tout d'abord, le lecteur est invité à lire la première partie de cet article pour connaître les différents types de chirurgie bariatrique, le suivi après la chirurgie, l'impact sur les comorbidités et les suppléments vitaminiques recommandés après de telles chirurgies (voir le numéro de novembre 2017 de Québec Pharmacie). Les recommandations ci-dessous concernent surtout les chirurgies de type mixte (dérivation biliopancréatique [DBP] ou dérivation gastrique en Y-de-Roux [RYGB]). Lorsque la recommandation



Objectifs d'apprentissage

1. Comprendre les facteurs qui influent sur la pharmacocinétique des médicaments à la suite d'une chirurgie bariatrique.
2. Connaître les méthodes contraceptives à privilégier chez les patientes ayant subi une chirurgie bariatrique.



Cas clinique 1/2

Retrouvons Mme SB, 29 ans, IMC de 43 kg/m², qui souffre d'hypertension artérielle (HTA) depuis deux ans et est traitée par du ramipril 5 mg die. Elle présente parfois des douleurs d'arthrose aux genoux, qu'elle soulage avec de l'acétaminophène (Tylenol arthritique^{MD}) 650 mg q8h prn ou, si inefficace, avec du naproxène 220 mg bid prn. Mme SB prend aussi du citalopram 20 mg die depuis cinq ans pour un trouble d'anxiété généralisé, ainsi que le contraceptif Apri^{MD}. Elle vous appelle un soir et vous informe qu'elle subira dans quelques jours une chirurgie bariatrique. Elle se demande quel impact la chirurgie aura sur sa médication et si elle devra éviter certains médicaments à l'avenir. Que lui répondez-vous ?

s'appliquera aussi aux chirurgies restrictives (gastrectomie ou anneau gastrique), la précision sera apportée dans le texte.

Formes pharmaceutiques à privilégier et à éviter après une chirurgie bariatrique de type mixte

Dans la mesure où il est possible d'opter pour d'autres voies d'administration que la voie orale et où celles-ci ne posent pas de problème d'observance, on devrait les favoriser (p. ex., voie sublinguale, parentérale, topique, transdermique, intra-vaginale ou intra-rectale). Certains auteurs recommandent de favoriser la formulation liquide, si disponible et pratique pour le patient, ou d'écraser les comprimés avant de les avaler pour tenter d'accélérer le processus de dissolution et potentiellement de favoriser l'absorption du médicament^{1,2}. Idéalement, les comprimés devraient être plus petits que les bonbons M&M³. Le pharmacien prêterait attention aux formulations liquides contenant beaucoup de sorbitol, qui pourraient causer de la diarrhée¹. Les formes à libération modifiée (libération prolongée, retardée, contrôlée ou soutenue) ou les comprimés entériques sont à éviter et à remplacer par la formulation à libération immédiate, si disponible^{1,2,4,5}. Des exemples de références à consulter à ce sujet : la monographie du fabricant, le site Web ModifyMeds du pharmacien Peter Dvorak⁶, le site Web de la pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève⁷, et la section « écrasé ou coupé ? » de l'ouvrage de référence *L'Apothicaire*⁸.

Quelques médicaments à surveiller après une chirurgie bariatrique de type mixte

Parmi les médicaments qu'on devrait éviter d'administrer par voie orale, mentionnons les bisphosphonates *per os* étant donné leur très faible biodisponibilité (biodisponibilité <1 %) ^{3,4}. L'administration par voie parentérale devrait être envisagée lorsque

les bisphosphonates sont indiqués après une chirurgie mixte. De plus, après une RYGB, l'administration de bisphosphonates *per os* peut augmenter le risque d'ulcères anastomotiques⁴.

Il faudrait également surveiller de près les médicaments à index thérapeutique étroit (p. ex., immunosuppresseurs, anticonvulsivants, digoxine, lévothyroxine, warfarine, etc.) et faire des dosages sanguins³. À la suite de la DBP, une augmentation de la sensibilité à la warfarine a été démontrée dans une petite étude réalisée à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, et cette sensibilité semble persister jusqu'à un an⁹. Il faudrait donc prévoir d'instaurer la warfarine à 50 % des doses préopératoires et assurer un suivi étroit^{9,10}. Les données sur les anticoagulants oraux directs (AOD) sont encore très limitées et il serait plus prudent de privilégier la warfarine, tel que précisé dans le dernier guide sur les AOD après une chirurgie mixte (DBP ou RYGB)^{9,11,12}. Après une chirurgie restrictive, on devrait favoriser la warfarine, l'apixaban ou l'édoxaban¹¹. L'absorption du rivaroxaban peut être réduite de façon significative lorsque l'apport alimentaire diminue et on devrait éviter le dabigatran, car il nécessite un milieu acide pour être absorbé¹¹. Pour plus de détails concernant l'utilisation des AOD en obésité, se référer au guide d'utilisation des AOD¹¹.

On devrait être prudent avec les anti-inflammatoires, les salicylates et les corticostéroïdes oraux après une chirurgie mixte, particulièrement après une chirurgie de type RYGB, puisque ces agents peuvent occasionner des ulcères anastomotiques et des effets secondaires gastro-intestinaux¹. Idéalement, après une RYGB, on devrait éviter ces molécules. Dans tous les cas, si celles-ci doivent être utilisées, on devrait envisager l'ajout d'une cytoprotection³.

En postopératoire immédiat, il faut faire preuve de prudence avec les hypotenseurs tels que les diurétiques, les IECA et les ARA, car les patients sont à risque de déshydratation^{1,10}. On surveillera la tension artérielle, car de nombreux patients verront leurs doses d'antihypertenseurs diminuer. La médication pourrait même devoir être cessée en postopératoire immédiat ou avec le temps, après la perte de poids³.

La prudence est nécessaire avec les hypoglycémians oraux, tels que les sulfonylurées, les inhibiteurs du SGLT2 et les méglitinides en postopératoire immédiat^{1,5,10}. Il faut particulièrement être prudent avec les inhibiteurs du SGLT2 après la chirurgie et s'assurer que le patient peut s'hydrater normalement avant de reprendre ces molécules. Aussi, les doses d'insuline pourront être réduites de moitié pour limiter les risques d'hypoglycémie¹⁰. À plus long terme, on surveillera les glycémies et on ajustera les doses, voire on arrêtera les hypoglycémians ou l'insuline³.



Cas clinique
2/2

Reprenons le dossier de Mme SB quelques mois après sa chirurgie bariatrique de type dérivation biliopancréatique (DBP). Le ramipril avait été cessé en postopératoire immédiat. Vous saviez qu'on doit être prudent avec les diurétiques, les inhibiteurs du SGLT2, les IECA, les ARA en période postopératoire immédiate, puisque l'hydratation des patients est parfois minimale. Vous avez fait un suivi de la TA pendant quatre semaines postchirurgie. Au final, les valeurs de TA se sont normalisées et le ramipril a été définitivement cessé.

Mme SB présente encore parfois des douleurs d'arthrose aux genoux qu'elle soulage avec de l'acétaminophène, du diclofénac en gel topique ou de l'indométhacine en suppositoires. Vous lui avez recommandé de prendre des comprimés réguliers d'acétaminophène plutôt que les comprimés à libération prolongée qu'elle prenait auparavant.

Vous faites avec Mme SB un suivi de l'efficacité du citalopram depuis la chirurgie. Jusqu'à présent, elle n'a pas remarqué de détérioration des symptômes anxieux.

Ci Cal D 500/400 1 co croquable bid → citrate de calcium mieux absorbé par rapport au carbonate de calcium et comprimés croquables qui se dissolvent mieux

Centrum Forte 1 co bid → multivitamines

D-Tabs 10 000 unités 2 comp (20 000 unités) die → supplément de vitamine D₃

Sulfate ferreux 300 mg die → supplément de fer

Vitamine A 10 000 unités 3 caps (30 000 unités) die → supplément de vitamine A, à conserver à l'abri de la lumière

Acétaminophène 500 mg 1 à 2 co qid prn → comprimés réguliers

Indométhacine 100 mg suppositoires bid prn → voie alternative *per os*

Voltaren emulgel extra-fort application topique de 2 g q12h prn → voie alternative *per os*

Citalopram 20 mg die → Suivi de l'efficacité à faire, pas d'effets secondaires.

Apri a été cessé → Après une DBP, les CO ne sont pas une option contraceptive fiable. Puisque Mme SB devra attendre au moins 18 à 24 mois avant d'envisager une grossesse, vous lui avez suggéré l'utilisation d'un stérilet tel que Jaydess^{MD}, installé par son médecin de famille.

On surveillera le bilan lipidique et les hypolipémiants oraux seront diminués ou cessés s'il y a lieu, lorsqu'utilisés en prévention primaire. Parmi ces molécules, le gemfibrozil serait à éviter à la suite de la chirurgie, car il augmente les risques de calculs biliaires chez les patients n'ayant pas eu de cholécystectomie³. La simvastatine serait aussi à éviter, puisqu'elle doit être hydrolysée en forme active dans l'estomac^{4,5}.

I Médicaments pouvant présenter une altération de leur biodisponibilité à la suite d'une chirurgie bariatrique de type mixte (DBP, JIB, RYGB) (liste non exhaustive)*

Médicaments	Données de la littérature médicale/Recommandations
Antibiotiques et antituberculeux	Pénicillines: ↑ exposition à la phénoxy méthylpénicilline (JIB) Échec thérapeutique avec amoxicilline (cas rapporté JIB) Effet inchangé avec pénicilline (JIB) Nitrofurantoïne: échec thérapeutique (cas rapporté JIB) Quinolones: légère ↑ exposition moxifloxacine (RYGB) mais pas d'impact significatif Linézolide: pas d'impact de la RYGB Érythromycine: effet inchangé (RYGB) Azithromycine: ↓ biodisponibilité (cas rapportés RYGB) Rifampine: ↓ biodisponibilité (cas rapportés JIB) Éthambutol: ↓ biodisponibilité ou effet inchangé (cas rapportés JIB) Isoniazide: effet inchangé (cas rapportés JIB) Suivi de l'efficacité
Anticonvulsivants	Phénytoïne: ↓ biodisponibilité (RYGB, JIB). Index thérapeutique étroit. Suivi des dosages sanguins de phénytoïne Éthosuximide: ↓ biodisponibilité (cas rapporté JIB) Suivi de l'efficacité
Antidépresseurs et antipsychotiques	ISRS: ↓ biodisponibilité 1 mois postopératoire mais retour au niveau préopératoire ensuite (RYGB) Duloxétine, sertraline, escitalopram: ↓ biodisponibilité (RYGB) Halopéridol: effet inchangé (cas rapporté RYGB) Suivi de l'efficacité et des effets secondaires, surtout en postopératoire immédiat
Contraceptifs oraux	CO: ↓ absorption possible si chx mixte (JIB, RYGB et DBP); suggérer méthode contraceptive barrière additionnelle (préservatif) Envisager contraception hormonale via d'autres voies d'administration possibles (p. ex., injection IM, anneau vaginal, timbre cutané ou stérilet)
Digoxine	↓ absorption à la suite d'un JIB dans deux études, mais effet inchangé post-RYGB. Médicament à index thérapeutique étroit. Suivi de la digoxinémie
Analgésiques	Acétaminophène: effet inchangé (JIB, RYGB), ↑ Cmax et aire sous la courbe 1 an post-RYGB Caféine: ↓ Tmax, Cmax et aire sous la courbe inchangée (RYGB) Morphine: ↓ Tmax, ↑ Cmax mais aire sous la courbe inchangée (RYGB)

Légende: DBP: dérivation biliopancréatique; RYGB: dérivation gastrique en Y-de-Roux; JIB: *bypass* jéjuno-iléal (cette chirurgie n'est plus pratiquée de nos jours); Cmax: concentration plasmatique maximale; Tmax: temps pour l'atteinte du Cmax; AOD: anticoagulants oraux directs; ↓: diminution; ↑: augmentation.

*Adapté de: Stein¹⁷, DeSmet²⁰, Azran¹, Padwal², Brocks¹⁸ et Edwards¹⁹.



Médicaments pouvant présenter une altération de leur biodisponibilité à la suite d'une chirurgie bariatrique de type mixte (DBP, JIB, RYGB) (liste non exhaustive) (suite)*

Médicaments	Données de la littérature médicale/Recommandations
Antihypertenseurs	Hydrochlorothiazide : ↓ absorption post-JIB furosémide : effet inchangé post-RYGB Suivi de la TA. Besoin en antihypertenseur peut ↓ après la chirurgie
Hypocholestérolémians	Atorvastatine : ↑ absorption après une DBP. Prévoir une diminution des doses si poursuivie en postopératoire. ↑ ou ↓ absorption post-RYGB (variabilité interindividuelle) Suivi du bilan lipidique. Besoin d'hypocholestérolémians peut ↓ après la chirurgie.
Immuno-suppresseurs	↓ biodisponibilité rapportée avec mofétilmycophénolate (RYGB), cyclosporine (JIB), tacrolimus (JIB, RYGB) et sirolimus (RYGB). Index thérapeutique étroit. Suivi des concentrations sériques
Antinéoplasiques	Témozolomide : effet inchangé (cas rapporté, RYGB) Imatinib : ↓ biodisponibilité possible (cas rapportés, gastrectomie, DBP) Tamoxifène : ↓ niveaux sériques chez trois patientes (RYGB). Suivi des niveaux sériques suggérés
Ranitidine	↑ absorption post-DBP ou effet inchangé
Oméprazole	↓ Tmax mais effet inchangé
Hormones thyroïdiennes	Lévothyroxine : ↑ absorption (JIB) ou effet inchangé mais retardée (RYGB). Formulation liquide magistrale pourrait être mieux absorbée. Index thérapeutique étroit. Suivi de la TSH. Propylthiouracil : Effet inchangé post-JIB.
Hypoglycémians	Tolbutamide : ↓ Tmax mais effet inchangé (RYGB) Metformine : ↑ biodisponibilité mais différence non statistiquement significative (RYGB). Suivi des glycémies. Besoin en hypoglycémiant risque de ↓ en postopératoire.
Anticoagulants^{9,10,11}	Si chirurgie mixte; éviter les AOD (dabigatran/Pradaxa ^{MD} , rivaroxaban/Xarelto ^{MD} , edoxaban/Lixiana ^{MD} et apixaban/Eliquis ^{MD}). Manque de données. Envisager la warfarine ou les héparines de faible poids moléculaire. Privilégier la warfarine si possible. Prévoir une diminution des doses de warfarine d'environ 50 % par rapport aux doses préopératoires. Suivi serré de l'INR.

Légende : DBP : dérivation biliopancréatique; RYGB : dérivation gastrique en Y-de-Roux; JIB : *bypass* jéuno-iléal (cette chirurgie n'est plus pratiquée de nos jours); Cmax : concentration plasmatique maximale; Tmax : temps pour l'atteinte du Cmax; AOD : anticoagulants oraux directs; ↓ : diminution; ↑ : augmentation.

*Adapté de : Stein¹⁷, DeSmet²⁰, Azran¹, Padwal², Brocks¹⁸ et Edwards¹⁹.

Concernant la médication psychiatrique, on n'a que peu de données sur l'impact de la chirurgie bariatrique. Un suivi de l'efficacité et de l'innocuité est essentiel. Il sera primordial d'aviser le patient qu'une modification dans l'absorption est possible afin qu'il rapporte toute diminution de l'efficacité ou des effets secondaires.

Une autre molécule à surveiller, particulièrement après une RYGB, est l'alcool. En effet, certains patients seront plus susceptibles d'avoir des problèmes d'abus d'alcool à la suite d'une chirurgie bariatrique¹⁰. L'absorption de l'alcool sera plus rapide et plus importante après la chirurgie^{3,10}. L'incidence d'abus d'alcool serait deux fois plus importante après une RYGB qu'après la pose d'un anneau gastrique¹³.

Contraception après une chirurgie bariatrique

La perte de poids suivant la chirurgie pourrait augmenter la fertilité de certaines femmes et conduire à des grossesses non planifiées^{4,10,14}. Les candidates à une chirurgie bariatrique ne devraient pas planifier une grossesse dans les 18 mois, et même dans les 24 mois suivant la chirurgie, pour éviter des complications maternelles et fœtales^{9,14}. Ces patientes ont donc besoin d'une méthode contraceptive efficace. Une contraception non orale devrait être proposée aux patientes ayant eu une chirurgie mixte (DBP, RYGB)^{9,15}. Si un contraceptif oral (CO) est prescrit après une chirurgie mixte, l'ajout d'une méthode contraceptive barrière additionnelle (p. ex. le préservatif) est nécessaire⁹.

Peu d'études ont évalué l'impact de la chirurgie bariatrique sur les CO, et certaines ont seulement évalué les concentrations plasmatiques des CO et les ovulations, sans faire un suivi à long terme afin de déterminer si les patientes tombaient enceintes sous CO^{14,16}. Une étude portant sur des patientes ayant subi une DBP a rapporté deux grossesses non planifiées parmi neuf patientes utilisant le même CO avant et après leur chirurgie^{14,16}. Le CO était la seule méthode contraceptive chez ces deux patientes^{14,16}. Ces données laissent entendre que le CO seul ne serait pas une méthode de contraception fiable après une chirurgie mixte¹⁴. Par contre, après une chirurgie purement restrictive (gastrectomie ou anneau gastrique), on pourrait prescrire les CO tout en respectant un délai d'un mois après la chirurgie, afin de diminuer le risque thromboembolique^{9,15}.

Par ailleurs, il est possible d'envisager d'autres méthodes contraceptives (stérilet, anneau vaginal, injection intramusculaire, timbre cutané) chez ces patientes¹⁵. On devrait favoriser les contraceptifs sous forme de stérilet ou d'anneau vaginal après une chirurgie malabsorptive⁹. L'utilisation des timbres est également possible. Par contre, le timbre devrait être appliqué en continu ou avec un arrêt de seulement quatre jours pour optimiser l'efficacité si la patiente pèse plus de 90 kg⁹.

Modification de l'absorption des médicaments après une chirurgie bariatrique

Il y a encore peu de données et de recommandations précises dans la littérature médicale pour adapter la thérapie médicamenteuse à la suite d'une chirurgie bariatrique de type mixte (DBP ou RYGB). Il n'existe à l'heure actuelle que quelques revues, des rapports de cas ou des études menées sur un nombre restreint de patients^{1,2,5,10,17,18,19,20}. Le **tableau I** et le **tableau II**, à la page suivante, présentent une liste non exhaustive de médicaments pouvant présenter une altération de leur absorption à la suite d'une chirurgie bariatrique mixte. La plupart des données proviennent d'un nombre très restreint de patients (rapports de cas ou petites études avec N = 3 à 32). De plus, certaines données ont été obtenues après un type de chirurgie, le bypass jéjuno-iléal (JIB), une chirurgie très malabsorptive et non pratiquée de nos jours. Aux **tableaux I et II**, le type de chirurgie sera indiqué entre parenthèse pour préciser dans quel contexte ces données ont été obtenues. De plus, il faut garder en tête que la RYGB est beaucoup moins malabsorptive (entre quatre et cinq mètres d'anse commune) que la DBP (un mètre d'anse commune) et qu'on ne peut nécessairement extrapoler les données d'une chirurgie à l'autre. La RYGB exclut complètement le duodénum et de 50 à 70 cm du jéjunum, tandis que la DBP préserve une petite partie du duodénum, mais exclut complètement le jéjunum et l'iléon proximal. Par ailleurs, l'impact de l'adaptation de l'intestin sur l'absorption des médicaments à plus ou moins long terme est inconnu.

Les données à ce sujet étant en constante évolution, le pharmacien devrait faire une recherche dans PubMed avec les termes « bariatric surgery » et la molécule en question. Il devrait aussi consulter la monographie du produit pour en vérifier la pharmacocinétique (biodisponibilité, promédicament, site et mécanisme d'absorption, influence du pH, liposolubilité, circulation entéro-hépatique, métabolisme au P450, etc.), afin d'émettre des hypothèses sur l'impact probable de la chirurgie sur la pharmacocinétique du médicament et de suggérer des solutions alternatives, lorsque possible. Retenons que tout ceci est difficile à prévoir et théorique. En pratique, le pharmacien mettra l'accent sur le suivi de l'efficacité et de l'innocuité, et sur les dosages sanguins, si applicable.

Une chirurgie restrictive, telle que la gastrectomie partielle ou l'anneau gastrique ajustable, est théoriquement moins susceptible d'affecter la biodisponibilité des médicaments oraux, bien que des cas aient été rapportés pour l'imatinib^{1,2,10,17}. Pour la chirurgie restrictive, l'impact sur l'absorption est dû surtout au fait que la vidange gastrique est ralentie et que la dissolution du principe actif peut être altérée par l'augmentation du pH gastrique⁵. Par contre, certaines molécules, comme le kétoconazole,

ont une absorption possible au niveau de l'estomac⁹. Par exemple, un pH plus élevé augmentera la solubilité des molécules basiques^{2,10}. Enfin, certaines molécules qui nécessitent un milieu acide pour leur absorption, par exemple la carbamazépine, la duloxétine, la méfloquine, l'isotrétinoïne, la phénytoïne et la sélégiline, pourraient voir leur absorption diminuée^{1,3}.

Pour une chirurgie mixte, la diminution du contact avec les sels biliaires, avec la recirculation entéro-hépatique, avec la muqueuse intestinale et avec le site précis d'absorption au niveau intestinal augmente de beaucoup les chances que la biodisponibilité d'un médicament soit altérée^{2,5}. Par conséquent, l'absorption du médicament pourra être modifiée selon les propriétés chimiques du médicament et le type de chirurgie². Les molécules liposolubles pourraient être moins bien absorbées à cause d'une diminution du temps de contact entre la molécule et les sels biliaires^{1,2,5}. Les médicaments qui ont une faible biodisponibilité orale et qui présentent une recirculation entéro-hépatique sont plus susceptibles de présenter une mauvaise absorption, tels que la cyclosporine, la rifampine et la phénytoïne². Par contre, il faut garder en tête que les données sont limitées et que l'impact de l'adaptation de l'intestin n'est pas connu à ce jour.

Il ne faut pas nécessairement tenir pour acquis que tous les médicaments risquent d'être moins bien absorbés après une chirurgie bariatrique de type mixte. C'est le cas de l'atorvastatine qui a une faible biodisponibilité par voie orale en raison d'un métabolisme intestinal et hépatique important via le cytochrome P450 3A4. Après une chirurgie bariatrique de type DBP, l'atorvastatine a démontré, chez un faible nombre de patients et quelques semaines seulement après la chirurgie, une augmentation de sa biodisponibilité^{1,5,17}. Ainsi, l'exclusion d'une bonne partie des cytochromes P450 et de la glycoprotéine P (P-GP) au niveau intestinal a entraîné une diminution de son élimination et, ainsi, une augmentation des concentrations sériques. L'impact de l'adaptation de l'intestin sur ce premier passage métabolique n'est pas connu jusqu'à présent, et des données récentes ont même démontré que cette augmentation de l'exposition en postopératoire à l'atorvastatine s'est atténuée dans le temps²¹. La metformine et la ranitidine semblent aussi présenter une augmentation de leur biodisponibilité dans quelques petites études¹⁷. Certaines variations pharmacocinétiques qui apparaissent pendant les premières semaines ou mois après la chirurgie pourraient se modifier avec le temps¹. ■

Références

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

1. Azran C, Wolk O, Zur M, et coll. Oral drug therapy following bariatric surgery: An overview of fundamentals, literature and clinical recommendations. *Obesity Reviews*. 2016; 17(11): 1050-66.
2. Padwal R, Brocks D, Sharma AM. A systematic review of drug absorption following bariatric surgery and its theoretical implications. *Obesity Reviews*. 2010; 11: 41-50.
3. Pharmacist's Letter Detail-Document #291203. Bariatric surgery and medication use. Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter. December 2013.
4. Miller AD, Smith KM. Medication and nutrient administration considerations after bariatric surgery. *Am J Health-Syst Pharm*. 2006; 63: 1852-7.
5. Yska JP, van der Linde S, Tapper VV, et coll. Influence of bariatric surgery on the use and pharmacokinetics of some major drug classes. *Obesity Reviews*. 2013; 23: 819-25.
6. ModifyMeds. Base de données. Tableau des médicaments oraux ne pouvant être coupés ou écrasés [En ligne. Site consulté le 4 octobre 2016.] www.modifymeds.ca
7. Site web de la Pharmacie des HUG. Comprimé : couper ou écraser ? Sécabilité, possibilité de broyage des comprimés et d'ouverture des capsules [En ligne. Site consulté le 4 octobre 2016.] http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/tab_couper_eccraser.pdf
8. Association des résident(e)s à la maîtrise en pharmacothérapie avancée de l'Université Laval, promotion 2013 à 2016. L'Apothicaire (livre de pharmacothérapie), A.R.P.U.L. et Covapharm, édition 2016 : 967-82.
9. **Bernard-Genest M. Présentation: Pharmacocinétique post-chirurgie bariatrique : Recommandations contraception et anticoagulation. Symposium de chirurgie bariatrique IUCPQ. Octobre 2015 [En ligne. Site consulté le 6 octobre 2016.] <http://iucpq.qc.ca/fr/archives-videos/16-octobre-2015-recommandations-contraception-et-anticoagulation>**
10. **Bland CM, Miller Quidley A, Love BL et al. Long-term pharmacotherapy considerations in the bariatric surgery patient. Am J Health-Syst Pharm. 2016; 73 : 1230-1242.**
11. Taillon I et coll. Guide d'utilisation des anticoagulants oraux directs. IUCPQ. version 2.0 Juin 2017 [En ligne. Site consulté le 23 octobre 2017.] http://iucpq.qc.ca/sites/default/files/guide_aod_anticoagulants_oraux_directs_ou_naco_juin2017.pdf
12. Martin KA, Lee CR, Farrell TM, et coll. Oral anticoagulant use after bariatric surgery: a literature review and clinical guidance. *Am J Med*. 2017; 130 (5): 517-524.
13. King WC, Chen JY, Courcoulas AP, et coll. Alcohol and other substance use after bariatric surgery: Prospective evidence from U.S. multicenter cohort study. *Surg Obes Relat Dis*. 2017; 13(8): 1392-402.
14. Merhi ZO. Impact of bariatric surgery on female reproduction. *Fertility and Sterility*. 2009; 92(5) : 1501-8.
15. Robinson JA, Burke AE. Obesity and hormonal contraceptive efficacy. *Women's Health*. 2013; 9(5): 453-66.
16. Paulen ME, Zapata LB, Cansino C, et coll. Contraceptive use among women with a history of bariatric surgery: A systematic review. *Contraception*. 2010; 82: 86-94.
17. Stein J, Stier C, Raab H. Review article: The nutritional and pharmacological consequences of obesity surgery. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 40: 582-609.
18. Brocks DR, Ben-Eltriki M, Gabr RQ, et coll. The effects of gastric bypass surgery on drug absorption and pharmacokinetics. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol*. 2012; 8 (12): 1505-19.

19. Edwards A, Ensom MHH. Pharmacokinetic effects of bariatric surgery. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2012; 46:130-6.
20. De Smet J, Van Bocxlaer J, Boussery K. The influence of bypass procedures and other anatomical changes in the gastrointestinal tract on the oral bioavailability of drugs. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2013; 53 (4): 361-76.
21. Jakobsen GS, Skottheim IB, Sandbu R, et coll. Long-term effects of gastric bypass and duodenal switch on systemic exposure of atorvastatin. *Surg Endosc*. 2013; 27(6): 2094-101.



eCortex.ca

Répondez à ces questions en vous rendant sur eCortex.

Date limite : 5 mars 2019. Donne 4 UFC.

2. Lequel des énoncés suivants est faux ?

- A. À la suite d'une chirurgie bariatrique, on devrait prévoir une augmentation des doses de warfarine d'environ 50 % par rapport aux doses préopératoires.
- B. Les formes à libération modifiée (libération prolongée, retardée, contrôlée ou soutenue) et les formulations entériques sont à éviter et à remplacer si possible par la formulation à libération immédiate à la suite d'une chirurgie bariatrique mixte.
- C. En postopératoire immédiat, il faut faire attention aux inhibiteurs du SGLT2, aux diurétiques, aux IECA et aux ARA, car les patients sont à risque de déshydratation.
- D. Après une chirurgie mixte, une diminution de l'absorption des CO est possible. Il vaut mieux envisager une contraception hormonale par une autre voie d'administration que *per os*.
- E. Après une chirurgie bariatrique de type mixte, les bisphosphonates *per os* sont à éviter en raison de leur faible biodisponibilité et de leur risque d'ulcères anastomotiques.

Texte rédigé par **Sonia Chahine**, Pharm. D., Pharmacie Bellemare et Gélinas, Trois-Rivières, **Audrey Desgagnés**, Pharm. D., Pharmacie Champagne, Montréal, et **Arris Serkhane**, Pharm. D., Pharmacie Normand et Gibeault, Montréal.

Révision : Réjean Lemay, B. Pharm., C.P.H., M.B.A. Réjean Lemay, pharmaciens inc., Brownsburg-Chatham, chargé de cours, Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal.

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

Texte original soumis le 20 novembre 2017.

Texte final remis le 4 décembre 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.

Responsable de cette chronique :

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

Le traitement de l'acné vulgaire

Résumé

L'acné est une pathologie fréquente qui peut avoir de graves conséquences autant physiques que psychologiques. Dans cet article, nous discuterons des traitements en fonction du type d'acné, de sa gravité et de la population affectée. Les traitements en vente libre ayant déjà été traités dans des articles précédents¹, nous aborderons ici davantage les traitements sur ordonnance et le peroxyde de benzoyle. Le présent article traitera également de la résistance bactérienne dans les cas d'acné. Il permettra aussi au pharmacien de conseiller le patient dans la prise en charge de son acné et de comprendre son rôle en tenant compte des activités prévues dans la loi 41.

QUESTIONS DE



Objectifs d'apprentissage

1. Décrire la physiopathologie de l'acné.
2. Décrire les approches non pharmacologiques et pharmacologiques de la prise en charge d'un patient atteint d'acné.
3. Outiller le pharmacien pour contribuer à réduire la résistance bactérienne dans le traitement de l'acné.



Cas clinique n° 1 1/2

TT est une jeune femme de 23 ans qui se présente à votre pharmacie pour renouveler son ordonnance de clindamycine topique 1,2 % et de trétinoïne 0,025 % (Biacna^{MD}) en gel qu'elle applique DIE HS depuis déjà plus de six mois. Malheureusement, vous lui annoncez que l'ordonnance rédigée en 2016 est échue. TT est déçue, puisque le délai d'attente pour obtenir un rendez-vous avec son dermatologue frôle les trois mois. Elle vous demande si vous pouvez faire quelque chose.

Généralités

On estime qu'environ 85 % de la population âgée de 12 à 24 ans est atteinte d'acné vulgaire, affectant davantage les hommes que les femmes^{2,3}. Il ne s'agit toutefois pas d'une maladie propre aux adolescents et aux jeunes adultes, puisque près de 40 % des personnes âgées de 30 à 39 ans pourraient également en être affectées².

L'acné se manifeste principalement par l'apparition de comédons, de papules, de pustules et de lésions inflammatoires dès la puberté, possiblement secondaires aux changements hormonaux ou aux stress émotionnels^{4,5}. Ces lésions peuvent causer des cicatrices potentiellement irréversibles, surtout en présence d'acné nodulo-kystique. Il s'agit là de conséquences notables sur le plan esthétique³. Par ailleurs, l'acné a également d'importantes répercussions psychologiques. En effet, plusieurs études ont évalué l'affect psychosocial de personnes atteintes d'acné et ont montré un impact important regroupant l'anxiété, le retrait social et la dépression, voire les idées suicidaires^{6,7}. Il est alors essentiel de tenir compte de la composante psychologique dans notre approche du patient souffrant d'acné, dans le but d'assurer une meilleure réussite thérapeutique.

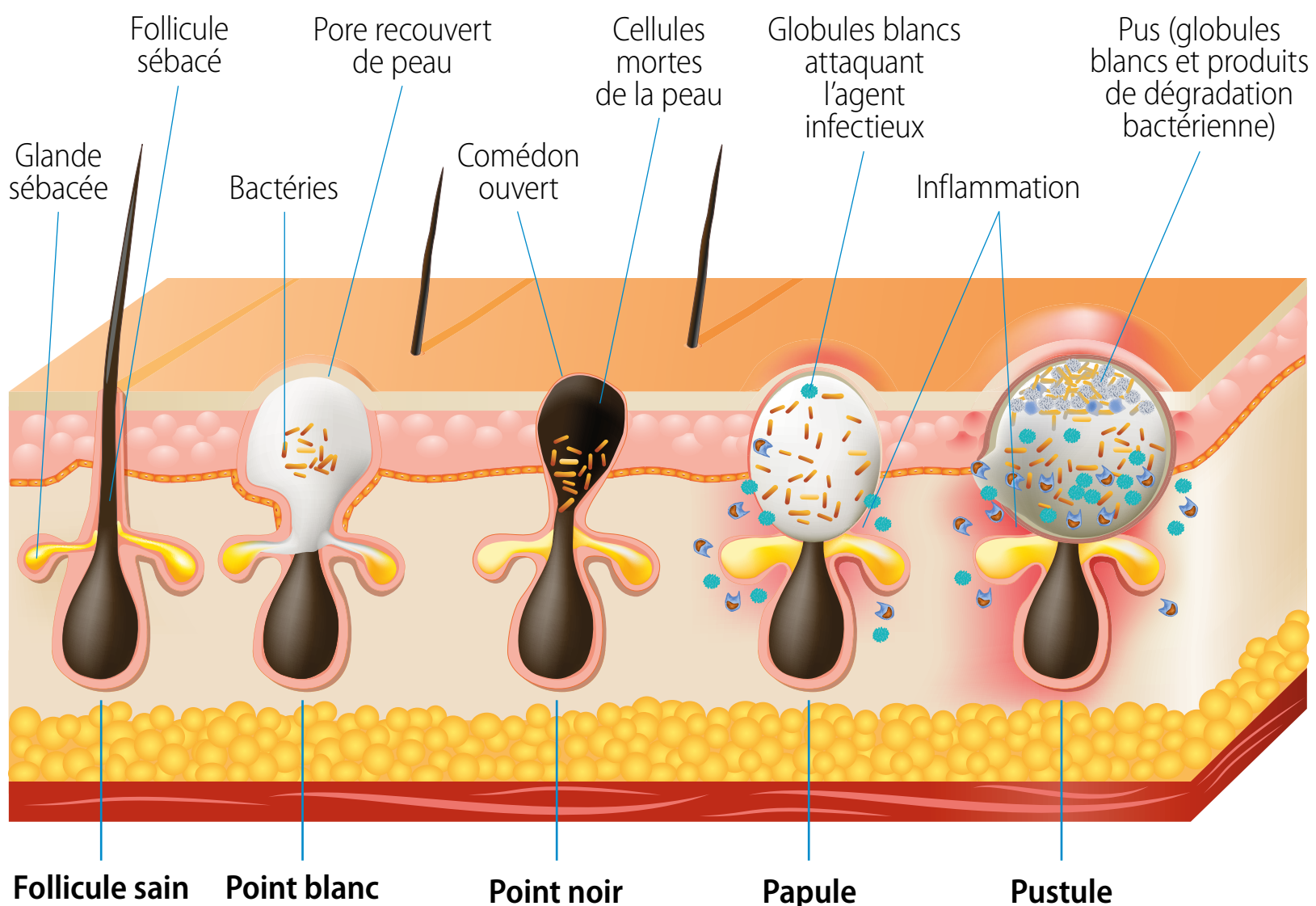
Physiopathologie

Pour bien comprendre les traitements, il est nécessaire de se familiariser avec les mécanismes physiopathologiques de cette maladie, ces derniers étant spécifiquement ciblés par les différents médicaments utilisés dans l'acné vulgaire.

Les quatre mécanismes à l'œuvre, permettant d'expliquer les signes et les symptômes de la maladie, sont les suivants⁶:

1. La multiplication anormale dans les follicules sébacés de la bactérie *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), une bactérie comédogène qui fait partie de la flore normale de la peau et qui utilise le sébum comme nutriment et source d'énergie³.

I Physiopathologie de l'acné



2. La production excessive de sébum résultant d'un surplus d'androgènes et d'un dysfonctionnement de la barrière cutanée, expliquant ainsi une plus grande prévalence de la maladie durant la puberté.
3. La stimulation par le système immunitaire de médiateurs inflammatoires (p. ex., CD4+, IL-17) secondaires entre autres à cette surproduction de sébum et à la production d'enzymes catalytiques par la bactérie *P. acnes*.
4. L'altération du processus de kératinisation se traduisant par une diminution de la desquamation cutanée.

Ce dernier mécanisme ainsi que la surproduction de sébum sont les principaux responsables du développement de microcomédons et de comédons. L'ordre dans lequel ces mécanismes causent la maladie est encore inconnu. Toutefois, nous savons qu'ils engendrent ensemble l'apparition des signes et des symptômes caractéristiques de l'acné. La **figure I** illustre la physiopathologie de l'acné.

II Classification des différents types d'acné^{1-3,7,8}

Gravité	Type d'acné	Description	Application de la loi 41
Légère (non inflammatoire) 	Comédonienne	Présence de comédons ouverts (gris-noirs) et de comédons fermés (blancs) résultant de l'occlusion partielle ou complète des follicules sébacés par une accumulation de sébum. Peu ou pas de lésions inflammatoires.	Oui
Modérée (inflammatoire) 	Papulopustuleuse	Présence de comédons et de lésions inflammatoires. Dans les cas plus légers : peu de lésions inflammatoires, telles que des papules et des pustules avec un diamètre < 5 mm, sont présentes. Dans les cas plus sévères : un nombre plus important de ce type de lésions affecte le patient.	Non
Grave (inflammatoire) 	Nodulokystique	Présence d'un plus grand nombre de comédons, de lésions inflammatoires (papules, pustules) de plus grande taille (> 5 mm) et présence de nodules et de kystes douloureux. Les cicatrices (très souvent irréversibles) sont beaucoup plus fréquentes à ce stade.	Non

Facteurs de risque

Certains facteurs internes peuvent être responsables de la provocation ou de l'exacerbation des lésions d'acné. Évidemment, tel que décrit précédemment, l'âge est l'un de ces principaux facteurs. La prédisposition génétique est aussi un des facteurs majeurs influant sur la gravité de l'acné^{6,8}. L'incidence de l'acné est également liée au sexe du patient. Cependant, ce dernier facteur varie en fonction de l'âge, les garçons souffrant davantage de la maladie à l'adolescence et les filles, à l'âge adulte^{5,6}. L'hyperandrogénisme, causé par certaines pathologies endocriniennes telles que le

III Choix de la formulation d'un produit topique selon le type de peau^{1,2,6}

Peau grasse	Gels, solutions, lotions
Peau sèche	Lotions ou crèmes
Peau velue	Lotions

Autres éléments à considérer

- Certaines formulations sont plus irritantes ou asséchantes que d'autres (gel à base d'alcool > gel à base d'eau)
- Évitez l'utilisation de produits occlusifs, car ils bloquent les pores et favorisent l'apparition de boutons

syndrome des ovaires polykystiques ou le syndrome de Cushing, peut également être à l'origine des premiers symptômes de l'acné⁸.

Certains facteurs externes, comme la manipulation des lésions, la sudation, le stress et les médicaments, peuvent engendrer des poussées d'acné^{5,8}. Parmi les médicaments, citons le lithium, les progestatifs, les androgènes, les corticostéroïdes oraux et topiques ou encore certains anticonvulsivants (phénytoïne, phénobarbital)⁸. Les produits topiques occlusifs qui bloquent les pores cutanés peuvent également favoriser l'apparition de boutons⁶. Le pharmacien peut jouer un rôle en évaluant la possibilité que certains de ces facteurs externes puissent être modifiés.

De mauvaises habitudes alimentaires ou d'hygiène ont fait l'objet de certaines études sur l'aggravation de l'acné, mais ces dernières n'ont pas été concluantes⁶. Une revue systématique effectuée en 2009 suggère un lien de causalité entre les produits laitiers (principalement le lait) et l'aggravation des lésions^{6,9}. Toutefois, des études de plus grande envergure seront nécessaires avant d'émettre une conclusion.

Diagnostic

Le diagnostic de l'acné se base principalement sur l'histoire et l'examen physique du patient⁸. Aucun test de laboratoire n'est nécessaire. Toutefois, certains examens peuvent être effectués si un hyperandrogénisme est soupçonné. Ils seront réalisés chez les femmes acnéiques souffrant en plus de virilisation, c'est-à-dire d'hirsutisme, de dysménorrhée, d'hypertrophie clitoridienne, ou encore de l'augmentation sans effort de leur masse musculaire⁸. Ces examens de laboratoire évalueront alors les taux de testostérone, de déhydroépiandrostérone (DHEA) ou encore de cortisol dans le sang du patient.

IV Caractéristiques des différentes classes de médicaments topiques utilisées contre l'acné^{1,2,7,20}

Classe médicamenteuse	Mécanisme d'action*	Molécule	Exemples de noms commerciaux	Teneurs disponibles	Formulation	Posologie	Couverture RAMQ	
Peroxyde de benzoyle	2, 3, 4	Peroxyde de benzoyle (PBO)	Benzac AC/W, Benzagel, Panoxyl	2,5 % à 20 %	Gel et lotion	DIE à BID	Non	
Rétinoïdes topiques	1, 2, 4	Trétinoïne	Retin-A, Stieva-A	0,01 %, 0,025 %, 0,05 %, 0,1 %	Crème et gel	DIE à BID	Code d'exception (DE20**)	
			Retin-A micro	0,04 %, 0,1 %				
			Vitamine A acide	0,01 %, 0,025 %, 0,05 %				
		Adapalène	Differin Differin XP	0,1 % 0,3 %	Crème et gel	DIE HS	Non	
		Tazarotène	Tazorac	0,05 %, 0,1 %	Crème et gel	DIE HS	Non	
Antibiotiques topiques	2, 3	Clindamycine	Clinda-T Dalacin-T Clindets	1 %	Solution Solution Compresse	DIE à BID	Oui Oui Non	
			Érythromycine		Seulement en association			
			Dapsone		Aczone		5 %	Gel
Acide azélaïque	2, 3, 4	Acide azélaïque	Finacea	15 %	Gel	BID	Seulement couvert pour la rosacée	
Associations	1,2, 3, 4	Clindamycine + trétinoïne	Biacna	1,2 %+ 0,025 %	Gel	DIE HS	Non	
		Erythromycine + PBO	Benzamycin	3+5%	Gel Benzamycin est à reconstituer	BID		
		Adapalène + PBO	TactuPump TactuPumpForte	0,1+2,5% 0,3+2,5%	Gels	DIE HS		
		Clindamycine + PBO	Benzaclin Clindoxyl ADV gel Clindoxyl gel	1+5% 1+3% 1+5%	Gels Benzaclin est à reconstituer Clindoxyl se conserve au réfrigérateur jusqu'au service au patient	DIE		

* Légende des mécanismes d'action : 1 = réduction du sébum; 2 = anti-inflammatoire; 3 = antibactérien; et 4 = kératolytique

** DE20 : « Pour le traitement de l'acné »

Classification des types d'acné

En plus de la physiopathologie, la stratification du type d'acné est de mise afin de déterminer le traitement à entreprendre selon sa gravité. Les lignes directrices canadiennes les plus récentes du *Canadian Medical Association Journal (CMAJ)* se basent principalement sur cette classification pour déterminer l'ordre des traitements². Les lésions présentées dans le **tableau II** apparaissent typiquement sur le visage, le cou, le tronc ou le haut du dos⁶.

Traitements non pharmacologiques

Certes, les traitements pharmacologiques sont importants dans le traitement de l'acné. Toutefois, il est avant tout primordial d'encourager les patients à mettre en application des mesures non pharmacologiques, en vue d'optimiser l'amélioration de leur état.

Aucune étude n'a clairement démontré le lien de causalité entre une mauvaise hygiène et l'aggravation de l'acné⁶. Toutefois, sans guérir la pathologie, nettoyer la peau à une fréquence biquotidienne a montré un bénéfice significatif sur les lésions acnéiques, ce qui en fait une mesure à privilégier^{6,10}. Il n'est cependant pas indiqué d'accroître cette fréquence, puisqu'une peau nettoyée trop souvent s'assèche, stimulant ainsi davantage la production de sébum. Aucun bénéfice supplémentaire n'a été démontré lors d'un lavage plus fréquent^{6,10}. Les savons doux non parfumés (p. ex., Dove Peau Sensible^{MD}) et les nettoyants hydratants sans savon (p. ex., Spectro^{MD}, Cutibase^{MD}, Tolériane^{MD}) non comédogènes et dont le pH se situe entre 5 et 7 sont les premiers choix^{1,6}. Il est conseillé d'attendre 10 à 15 minutes entre le nettoyage de la peau et l'application des traitements médicamenteux topiques afin de minimiser l'irritation cutanée⁹.

La barrière cutanée des patients acnéiques est altérée et la plupart des traitements utilisés ont pour effets indésirables l'irritation et la sécheresse cutanées. L'hydratation et la relipidation cutanée devraient donc accompagner ces traitements². Chez les patients ayant la peau sèche, l'hydratation avec un émollient à base de céramides, non parfumé, non comédogène et non occlusif (p. ex., Cutibase^{MD}) est recommandée après l'application des traitements contre l'acné². Le choix de la formulation de l'émollient dépend du type de peau (**tableau III**). C'est dans cette même optique que les produits cosmétiques à base d'eau, non comédogènes et non parfumés, sont à prioriser par rapport à ceux à base d'huile ou aux propriétés occlusives^{7,11}. Les fonds de teint et les fards à paupières à base de poudre sont préférables à ceux à base de crème¹.

En plus d'éliminer les facteurs aggravant l'acné, il faut s'abstenir de manipuler les lésions afin d'éviter une surinfection cutanée ou des blessures traumatiques pouvant laisser des cicatrices permanentes. De plus, même si l'exposition au soleil semble améliorer l'aspect cutané, cet effet n'est que temporaire. Cette exposition crée un épaississement de l'épiderme (hyperkératose) qui majore le nombre de comédons fermés¹. Enfin, la plupart des traitements de l'acné sont photosensibilisants. Une protection solaire (FPS-30) non comédogène et sans huile est donc recommandée (p. ex., Ombrelle lotion ultra-légère^{MD}, Anthelios lotion ultra-fluide^{MD})¹.

Produits en vente libre

Plusieurs produits sont offerts en vente libre, mais ils ne seront analysés que brièvement. En général, les produits abrasifs, comme les exfoliants et les gommages, ainsi que les lingettes nettoyantes contenant de l'alcool ou de l'acétone sont à déconseiller, car ils peuvent accentuer l'irritation cutanée et exacerber l'inflammation¹. L'acide salicylique et le soufre sont deux exemples de produits en vente libre disponibles sous plusieurs formes. L'acide salicylique se présente en différentes concentrations variant entre 0,5 % et 2 %, en vente libre. Toutefois, l'effet comédolytique (et irritant) est surtout obtenu à des concentrations supérieures à 2 %¹². Il est bien toléré lorsqu'il est appliqué sur de petites régions, mais il est moins efficace que le peroxyde de benzoyle (PBO)¹. Il fait d'ailleurs l'objet de recommandations ouvertes dans les lignes directrices canadiennes, c'est-à-dire que les auteurs ne se prononcent ni en faveur ni en défaveur de son utilisation. Le soufre, utilisé pour son effet kératolytique et son léger effet antibactérien, se présente à des concentrations variant entre 2 % et 10 %. Trop peu de données appuient son efficacité en clinique et il ne fait pas partie des recommandations canadiennes ni américaines^{2,12}. Il en est de même pour tous les autres produits topiques en vente libre (résorcinol, sulfacétamide sodique, zinc, etc.)⁶. Enfin, les savons ayant un pouvoir antiseptique ou antibactérien (p. ex., Dexidin^{MD}, Trisan^{MD}) n'ont pas d'effet sur la bactérie *P. acnes* et ne sont donc pas recommandés^{6,13}.

Traitements pharmacologiques

Approches pharmacologiques topiques

Les agents topiques seuls ou en association sont efficaces pour traiter l'acné légère à modérée, comédonienne ou inflammatoire¹⁴. Quels que soient les produits topiques utilisés, ils peuvent tous s'avérer irritants en début de traitement. Il est conseillé de commencer par les produits à la plus faible concentration possible, une fois par jour, afin d'optimiser leur tolérance, et de les appliquer sur toute la zone à potentiel acnéique^{6,15}. Selon la tolérance du patient, le nombre d'applications quotidiennes et la



Cas clinique n° 1
2/2

Vous évaluez les signes et les symptômes de TT (comédons ouverts, fermés, et quelques papules au visage, sans kyste ni pustule). Puisqu'elle ne présente pas de facteurs d'exclusion ni de signaux d'alarme, elle serait admissible à la prescription, par le pharmacien, d'un médicament pour traiter son acné mineure dans le cadre des activités de la loi 41.

À moins d'une rupture d'approvisionnement ou d'une justification clinique, le pharmacien devrait prescrire le même médicament, soit le Biacna^{MD} dans ce cas. Toutefois, d'autres options sont possibles, par exemple prescrire un autre médicament d'entretien de puissance équivalente ou inférieure, par exemple une association de PBO 2,5 % et d'adapalène 0,1 % en gel (Tactupump^{MD}), jusqu'à la réévaluation de la patiente. En effet, la prise de clindamycine topique à long terme pourrait causer une résistance bactérienne et une perte d'efficacité du traitement, mais peut toutefois se faire dans certains cas. Compte tenu de la situation clinique de cette patiente, vous choisissez de prolonger l'ordonnance de Biacna^{MD}, de suggérer à la patiente d'obtenir un rendez-vous avec son médecin et vous rédigez une opinion pharmaceutique au médecin pour l'aviser de la prolongation et lui suggérer l'association PBO 2,5 % et d'adapalène 0,1 % en gel en remplacement.

Dans le cas où le traitement serait modifié pour l'association de PBO et d'adapalène, vous prévoyez un suivi dans une semaine afin de valider la tolérance et dans deux mois pour vérifier l'efficacité du traitement.

concentration pourront être augmentés progressivement. Dès qu'un produit devient trop irritant (rougeur, sensation de brûlure, sensibilité), les applications devraient être espacées de deux à trois jours. La fréquence d'application pourra, par la suite, être augmentée graduellement, tout en favorisant une hydratation cutanée biquotidienne¹⁵. Enfin, il importe de préciser au patient que l'effet kératolytique des traitements expose davantage les boutons. Ainsi, une exacerbation du problème est possible durant les deux à quatre premières semaines de traitement. Cela n'est toutefois pas une indication pour cesser la thérapie. Il peut d'ailleurs s'écouler entre 8 et 12 semaines avant que l'on perçoive une amélioration^{15,16}.

Les produits topiques se présentent sous plusieurs formulations. Le choix devrait se faire en fonction du type de peau, comme indiqué dans le **tableau III**, mais toujours en tenant compte de la préférence du patient. Le **tableau IV** présente les caractéristiques des différentes classes de médicaments topiques pouvant être utilisées pour traiter l'acné.

V Caractéristiques des antibiotiques oraux utilisés contre l’acné^{2,7,20}

	Tétracycline	Doxycycline	Minocycline	Érythromycine	Azithromycine	TMP-SMX
Posologie	250 à 500 mg DIE à BID	100 mg DIE à BID	50 à 100 mg DIE à BID	500 mg BID (Base)	250 mg 3x/semaine à 4x/mois	160+800 mg DIE à BID
Interactions	Isotrétinoïne (hypertension intracrânienne) Digoxine, Warfarine Antiacides/multivitamines			Substrats majeurs du CYP 3A4	Pharmaco- dynamique (Onde QT)	Inhibiteurs des en- zymes de conversion de l’angiotensine/ antagonistes des récepteurs de l’an- giotensine II, mé- thotrexate, warfarine
Effets indésirables	Photosensibilité Hypertension intracrânienne Troubles gastro-intestinaux			Hépatite médicamenteuse Troubles gastro-intestinaux Troubles de conduction cardiaque (QT)		Troubles gastro-intestinaux Cristallurie Dyscrasie sanguine Photosensibilité, rash
	Hépatotoxicité	Œsophagite	Hépatotoxicité, Vertiges Hyper-pigmentation Lupus-like syndrome			

Peroxyde de benzoyle

Le peroxyde de benzoyle (PBO) est un traitement disponible en vente libre. Il s’avère sécuritaire et il a été démontré, en monothérapie et en combinaison, qu’il était aussi efficace que les antibiotiques oraux ou topiques pour traiter l’acné légère à modérée^{17,18}. Il a également révélé une efficacité supérieure aux rétinoïdes topiques pour traiter les lésions inflammatoires^{6,8}. À noter que cette efficacité peut s’observer en aussi peu que cinq jours^{10,19}.

Ainsi, le PBO est un traitement recommandé en première ligne pour ses nombreux mécanismes d’action, c’est-à-dire ses effets antibactériens, anti-inflammatoires et légèrement kératolytiques⁶. Sans être un antibiotique en soi, il exerce, aux concentrations de 2,5 % à 20 %, un effet antibactérien immédiat dans les follicules en oxydant, par la relâche de radicaux libres, les protéines de la bactérie causant l’acné²⁰. Le PBO ne prévient cependant pas l’apparition de micro-comédons¹⁹. À noter qu’aucune résistance bactérienne n’a été détectée à ce jour pour cet agent^{21,22}. Les teneurs de 2,5 % à 5 % sont offertes en vente libre, alors que les teneurs supérieures à 5 % sont disponibles sur ordonnance. Toutefois, ces dernières ne devraient pas être recommandées,



Cas clinique n° 2 1/2

Le médecin de famille d'AS, un homme de 26 ans souffrant d'acné vulgaire depuis presque huit ans, vous contacte. Son acné a débuté de manière assez agressive, dévoilant de larges pustules sur le front et le haut de son dos, pour ensuite s'estomper pendant quelques années grâce à des traitements topiques (rétinoïdes et antibiotiques topiques), et à plusieurs cycles d'antibiotiques oraux. Depuis la dernière année, son acné est revenue de plus belle. Il continue tout de même d'appliquer son gel combinant la trétinoïne 0,025 % et la clindamycine 1,2 % (Biacna^{MD}). Au début de cette année, M. AS a recommencé la doxycycline à raison de 100 mg PO DIE durant six mois. À la suite de l'échec du traitement, le médecin a changé l'antibiotique pour de la minocycline 100 mg PO DIE. Cela fait maintenant quatre mois qu'il l'utilise et le patient est découragé de l'inefficacité de ses traitements. Le médecin pense à prescrire la doxycycline en augmentant la dose à 100 mg PO BID et vous demande votre avis à ce sujet.

car elles sont plus irritantes, et aucune efficacité supérieure n'a été démontrée à ces concentrations²³. Cela dit, il est pertinent de documenter la prise de PBO en vente libre dans le dossier du patient.

Le PBO est un traitement généralement bien toléré²⁴. Toutefois, il est important d'aviser les patients qu'il peut causer, en début de traitement, une irritation locale se traduisant par de l'érythème, de la sécheresse ou encore de légères brûlures^{2,6,10}. Pour limiter cette irritation, il doit être appliqué sur une peau sèche, préalablement lavée dans les 30 minutes précédentes, à raison d'une à deux fois par jour, sur la surface affectée^{2,10}. De plus, il peut engendrer une décoloration des vêtements, des taies d'oreiller ou des cheveux^{2,19}. Ainsi, une application légèrement espacée par rapport au coucher ou une serviette déposée sur la taie d'oreiller sont des mesures à suggérer. Ce produit pouvant rendre également la peau sensible au soleil, l'usage d'un écran solaire est conseillé².

Aucune formulation de PBO seule ou en association avec un antibiotique topique n'est couverte par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), ce qui représente un défi important pour les patients qui ne sont pas en mesure de payer pour obtenir leur traitement. Il est donc important pour le pharmacien d'insister auprès des patients sur l'importance de cet agent en valorisant son efficacité et son faible coût.

Rétinoïdes topiques

Les rétinoïdes topiques (trétinoïne, adapalène, tazarotène) sont des analogues de la vitamine A, et plusieurs études randomisées soutiennent leur efficacité dans le trai-

tement de l'acné vulgaire^{25,26}. Ils demeurent l'option de première ligne pour traiter les comédons et les lésions inflammatoires. Ils peuvent être utilisés en monothérapie ou en association avec le PBO avec ou sans antibiotique, dans le traitement aigu ou de maintien de l'acné vulgaire^{16,26}. Les rétinoïdes topiques agissent comme des anti-inflammatoires en bloquant plusieurs voies inflammatoires activées dans l'acné : les récepteurs Toll-like, la migration des leucocytes et la voie AP-1. Ils ont également démontré une action kératolytique en augmentant le renouvellement épithélial²⁶.

Même si plusieurs études rapportent une efficacité comparable entre les agents rétinoïdes, l'adapalène est un rétinoïde topique synthétique de troisième génération qui se démarque dans certaines études par son efficacité, mais aussi par sa tolérabilité et son effet moins photosensibilisant²⁶⁻³⁰. Il s'avère donc intéressant, d'autant qu'il s'agit du seul agent de cette famille à être combiné avec le PBO (Tactupump^{MD}, Tactupump forte^{MD}). En vue d'une meilleure efficacité, ils devraient tous être appliqués sur toute la zone touchée, et non seulement sur les lésions localisées, puisqu'ils préviennent l'apparition de microcomédons, contrairement au PBO¹⁹.

Il va de soi que la majorité des agents topiques sont généralement plus efficaces à forte concentration, mais ils sont moins bien tolérés. Leur application peut s'accompagner d'effets cutanés inconfortables, tels qu'irritation, érythème, desquamation et sécheresse¹⁴. Tel que mentionné précédemment, l'espacement entre les applications peut minimiser ces effets³¹. À noter que les effets indésirables cutanés sont généralement observés au cours des premières semaines de traitement; ils s'atténuent par la suite. Enfin, les rétinoïdes topiques accroissent aussi le risque de photosensibilité; un écran solaire quotidien doit être suggéré¹⁹.

Les formulations topiques de la trétinoïne non micronisée, un rétinoïde de première génération, ne sont pas photostables (c'est-à-dire qu'elles perdent leurs propriétés sous l'effet des rayons UV). Elles devraient donc n'être appliquées qu'au coucher^{12,24}. De plus, si une association entre le PBO et la trétinoïne non micronisée est suggérée, il est recommandé d'appliquer ces produits à deux moments différents (p. ex., PBO le matin et trétinoïne au coucher). En effet, le PBO inactive les rétinoïdes non micronisés (p. ex., Stieva-A^{MD} et Retin-A^{MD}) par un phénomène d'oxydation²⁴. Ces recommandations ne s'appliquent cependant pas à l'adapalène ni au tazarotène^{12,24}.

Étant donné leur efficacité et leur profil de tolérance favorable, les rétinoïdes topiques devraient être introduits tôt dans le traitement de l'acné, en l'absence de contre-indications, afin d'optimiser les résultats de la prise en charge de la maladie^{16,24}. Cela dit, le coût peut représenter un facteur limitant chez plusieurs usagers, puisque,

mis à part la trétinoïne accompagnée d'un code d'exception, les rétinoïdes topiques ne sont pas remboursés par la RAMQ (**tableau IV**).

Antibiotiques topiques

Les mécanismes d'action des antibiotiques topiques ne sont pas complètement élucidés. Toutefois, nous savons qu'ils pénètrent à l'intérieur des follicules et exercent une action anti-inflammatoire ainsi qu'antiproliférative sur *P. acnes*^{2,6}. Ils sont donc principalement utilisés dans le traitement de l'acné légère à modérée surtout inflammatoire, mais également non inflammatoire, en association avec d'autres traitements topiques, tels que les rétinoïdes et le PBO². Les principaux antibiotiques topiques utilisés en acné sont la clindamycine et l'érythromycine. La clindamycine est préférée étant donné la plus grande susceptibilité de *P. acnes* à cet antibiotique et la résistance staphylococcique émergente engendrée par l'érythromycine²¹. Une méta-analyse de 50 essais cliniques effectuée entre 1973 et 2003 a d'ailleurs montré une perte d'efficacité de l'érythromycine au fil du temps en raison de cette résistance³². La dapsonsone est également un antibiotique topique pouvant être utilisé dans les cas d'acné légère à modérée. Toutefois, son efficacité moins bien documentée et son profil d'innocuité moins avantageux font qu'elle n'est utilisée que dans les cas réfractaires². L'efficacité de tous ces antibiotiques devrait être évaluée après 6 à 12 semaines et la durée de traitement devrait se limiter à un trimestre^{2,6}.

Les antibiotiques topiques sont des choix intéressants, car ils n'engendrent pas les effets secondaires gastro-intestinaux induits habituellement par les antibiotiques systémiques. Les effets secondaires rapportés à la suite de l'utilisation de la clindamycine et de l'érythromycine topiques sont la sécheresse et l'irritation cutanées, les éruptions érythémateuses ou encore l'hypersensibilité cutanée³³. Dans de très rares cas, la clindamycine topique a occasionné des colites pseudomembraneuses à *C. difficile*^{19,33,34}. La dapsonsone, quant à elle, en plus d'induire ce même type d'effets secondaires, augmenterait le risque d'infection des voies respiratoires supérieures (pharyngite, sinusite) et pourrait, dans de plus rares cas, entraîner un changement d'humeur. À noter qu'il est préférable d'éviter l'utilisation concomitante de dapsonsone et de PBO, car cette association pourrait décolorer la peau³⁵.

Parmi les antibiotiques topiques offerts seuls ou en combinaison, la RAMQ ne rembourse que la clindamycine seule. Il s'agit là d'un obstacle au traitement optimal de l'acné. De ce fait, l'association de deux antibiotiques, un oral et un topique, est souvent prescrite en pratique (p. ex., doxycycline et clindamycine topique). Pourtant, cette association devrait être évitée, puisqu'elle n'a pas d'action synergique et qu'elle augmente le risque de résistance bactérienne⁶.

VI Suivi du traitement de l'isotrétinoïne orale^{41,45}

Suivi	Instauration du traitement	1 mois	Fin du traitement	Au besoin
Formule sanguine complète	X	X		X
B-HCG urinaire ou sérique	Tous les mois Deux tests de grossesse négatifs doivent aussi être obtenus avant l'instauration du traitement, le dernier dans les 11 jours précédant l'instauration du traitement			
Glycémie à jeun	X			X
Bilan lipidique	X	X		X
Bilan hépatique	Tous les mois			
Créatine- kinase				Si myalgies
Idées suicidaires, dépression	X			Tout au long du traitement
État cutané				Surveiller l'apparition d'effets graves

Acide Azélaïque

Au Canada, l'acide azélaïque (Finacea^{MD}) n'est indiqué que dans le traitement de la rosacée papulopustulaire. Il pourrait cependant être prescrit pour le traitement de l'acné. En fait, cette molécule exerce une légère action kératolytique, anti-inflammatoire et antibactérienne sur *P. acnes*, à partir de quatre semaines de traitement^{6,12,36}. Il a été démontré qu'il était significativement supérieur au placebo en monothérapie, dans le traitement de l'acné inflammatoire et comédonienne légère à modérée, ainsi qu'équivalent à la trétinoïne topique pour diminuer les comédons^{36,37}. D'autres études ont montré une efficacité équivalente au PBO et à l'érythromycine topique¹². L'acide azélaïque est somme toute bien tolérée, occasionnant de légers érythèmes, une irritation locale et une sécheresse cutanée^{12,37}. Il a toutefois occasionné, dans certains cas, une hypopigmentation cutanée, point important à mentionner, chez les patients ayant la peau noire ou foncée¹². D'autres études de plus grande envergure seront nécessaires pour conclure à son efficacité. Pour cette raison, elle fait l'objet d'une recommandation ouverte dans les lignes directrices canadiennes².



Cas clinique n° 2 2/2

Après avoir analysé le dossier d'AS, vous comprenez que cela pourrait être un cas de résistance bactérienne. Tout d'abord, de trop nombreux cycles d'antibiotique peuvent engendrer cette résistance. Mais elle pourrait aussi être causée par l'utilisation concomitante d'un antibiotique oral et topique. Enfin, l'utilisation d'antibiotiques topiques et oraux pendant plus de six mois, et ce, sans l'ajout de PBO augmente également ce risque. La résistance pourrait donc être la raison d'une perte d'efficacité du traitement. Dans ce cas, vous suggérez d'arrêter les antibiotiques et d'envisager d'entreprendre un autre traitement (p. ex., isotrétinoïne orale). Le médecin l'adressera à son dermatologue et vous lui donnez toutes les mesures non pharmacologiques appropriées pour soulager son acné.

Approches pharmacologiques systémiques

Antibiotiques oraux

Les antibiotiques oraux sont utilisés pour traiter l'acné inflammatoire modérée à sévère, réfractaire aux traitements topiques (**tableau v**). Ils ont aussi une utilité clinique pour l'acné légère extensive affectant des zones difficiles à atteindre (dos, épaule, thorax, etc.)⁶. Ils diminuent la production de médiateurs inflammatoires causés par *P. acnes*. On peut s'attendre à une diminution d'environ 50 % des lésions inflammatoires après 6 à 12 semaines de traitement^{2,6,18}. Afin de maximiser leur efficacité grâce à une action synergique et en vue d'agir favorablement sur les comédons, l'antibiotique oral devrait être combiné avec un traitement par rétinoïde topique. Cette association permet de faciliter l'arrêt de l'antibiotique après trois à quatre mois de traitement en diminuant le risque de flambées. Le PBO pourrait également être ajouté pour limiter la résistance bactérienne³⁸. Une combinaison de ces trois médicaments (adapalène 0,1 % + PBO 2,5 % + doxycycline 200 mg/jour), utilisée durant 20 semaines, a d'ailleurs démontré, dans l'étude POWER, un ratio efficacité/innocuité semblable (non inférieur) à celui de l'isotrétinoïne (0,5 à 1 mg/kg/jour) chez 266 patients, dans le traitement de l'acné nodulaire sévère. Elle s'avère donc être une option alternative raisonnable chez les patients atteints d'acné sévère, incapables de prendre l'isotrétinoïne à cause de contre-indications ou d'effets secondaires⁵¹.

L'action des antibiotiques oraux commence à se manifester après six à huit semaines, alors que l'efficacité maximale se produit vers les trois mois d'utilisation¹⁸. Le traitement devrait être arrêté après une évaluation médicale si aucune amélioration n'est perçue dans les deux premiers mois. Lorsque les lésions inflammatoires ont diminué ou qu'il ne se forme plus de nouvelles lésions, l'antibiotique devrait être cessé⁶. En fonction du jugement clinique du prescripteur, le traitement ne devrait pas

dépasser trois à quatre mois d'utilisation afin de diminuer la résistance bactérienne³⁴. Un traitement topique de maintien (rétinoïde et PBO) devrait être poursuivi afin de diminuer le risque de récurrence¹⁹. Si toutefois il y a récurrence, il est préférable de réutiliser la même molécule antibiotique et d'utiliser le PBO en monothérapie, durant sept jours consécutifs, avant de commencer le prochain cycle de traitement antibiotique, afin de prévenir la résistance bactérienne¹⁴. En cas d'échec, il n'y a aucune preuve qu'une augmentation des doses d'antibiotique ou de la fréquence des prises serait plus efficace^{6,32}.

Les tétracyclines sont les premiers choix de traitement^{6,19}. L'efficacité est similaire d'une tétracycline à l'autre, mais leur profil d'effets indésirables diffère^{17,32}. Comparativement à la tétracycline, les tétracyclines de deuxième génération se diffusent mieux dans le follicule pilo-sébacé, en raison de leur meilleure liposolubilité³². Elles sont d'ailleurs mieux tolérées au niveau digestif et ne nécessitent pas de prise à jeun. Puisque la minocycline est associée à un risque augmenté de lupus érythémateux, d'hyperpigmentation irréversible, de mycoses cutanées ou d'hépatite auto-immune, la doxycycline devrait lui être préférée².

L'utilisation des autres classes d'antibiotiques (macrolides, sulfamidés, pénicillines, etc.) devrait être découragée en première ligne afin de les réserver à d'autres infections et de limiter ainsi la résistance^{2,6}. Les macrolides sont une option alternative pour les femmes enceintes, en cas d'allergie ou lors d'une résistance aux tétracyclines¹⁹. La clindamycine ne devrait jamais être utilisée en raison de son profil d'innocuité non favorable, notamment quant au risque de diarrhée et de colite pseudomembraneuse à *C. difficile*^{2,6}.

Traitement hormonal

Les traitements hormonaux ayant une action antiandrogénique peuvent agir directement en bloquant les récepteurs androgéniques (spironolactone et acétate de cyproterone) ou indirectement, en supprimant la production ovarienne d'androgènes (contraceptifs oraux combinés [COC])⁶.

Malgré une revue systématique Cochrane concluant à un manque de données pour soutenir l'efficacité de la spironolactone dans le traitement de l'acné, cette dernière est utilisée en pratique chez certaines femmes, dans des cas réfractaires, selon une recommandation ouverte des lignes directrices canadiennes^{2,19}. Il en est toutefois autrement pour les contraceptifs oraux. En effet, de nombreuses études cliniques contrôlées ont montré leur efficacité à réduire le nombre de comédons et de lésions inflammatoires¹⁹. Ils sont ainsi utiles dans le traitement de l'acné modérée à sévère

Conseils aux patients

Traitements topiques (PBO, rétinoïdes, antibiotiques)

- Appliquer le produit régulièrement sur toute la surface affectée (sauf PBO)
- Ils peuvent exacerber les symptômes (surtout les rétinoïdes) durant les deux à quatre premières semaines de traitement
- Pour un effet visible, attendre jusqu'à 8 à 12 semaines
- Effets secondaires principaux : sécheresse, irritation, sensation de brûlure et photosensibilité. Il faut donc parfois espacer les applications et éviter d'appliquer le produit à proximité des lèvres. Il faut utiliser un écran solaire ainsi qu'un émollient quotidiennement.

Traitements oraux

- Antibiotiques oraux
 - Ne devraient pas être utilisés pendant plus de trois à quatre mois consécutifs
 - À combiner avec le PBO et un traitement topique de rétinoïde durant le cycle. Le PBO et le rétinoïde sont à poursuivre à la fin du cycle en traitement d'entretien.
 - Éviter d'associer avec un antibiotique topique
 - Effets secondaires principaux : gastro-intestinaux, photosensibilité, etc.
- Contraceptifs
 - Effet visible plus lent que pour les autres traitements (trois à six mois)
 - Combiner avec un traitement topique en vue d'une diminution plus rapide des symptômes
 - Effets secondaires principaux : nausées, céphalées, métrorragies, etc.
- Isotrétinoïne
 - Dose ajustée selon le poids et la tolérance totalisant 16 à 20 semaines
 - Exacerbation possible du problème en début de traitement
 - Induit une sécheresse cutanée et nécessite une bonne hydratation de la peau et des lèvres, ainsi qu'une protection solaire.
 - Un suivi serré est de mise durant le traitement et un engagement du patient est essentiel.

chez les femmes souhaitant utiliser un moyen de contraception ou chez celles souffrant de ménorragies ou d'hyperandrogénisme⁶. Puisque le principal ingrédient actif diminuant l'activité des glandes sébacées est l'éthinylestradiol, il existe peu de diffé-

rences en termes d'efficacité entre les COC^{6,19,39}. Cela dit, les COC qui contiennent de l'acétate de cyprotérone (Diane-35^{MD}, Cléo-35^{MD}, Cyestra-35^{MD}) seraient supérieurs pour diminuer les lésions inflammatoires et il faudrait les privilégier en présence d'acné sévère^{6,40}. Les autres combinaisons étudiées (Alesse^{MD}, Yaz^{MD}, Yasmin^{MD}, Tri-Cyclen^{MD}) étaient toutes supérieures au placebo². La différence entre ces combinaisons réside toutefois dans le potentiel androgénique variable des progestatifs qu'elles contiennent. Ainsi, les progestatifs de troisième génération (désogestrel et norgestimate) sont moins androgéniques et plus sélectifs pour les récepteurs de la progestérone que le lévonorgestrel. Par ailleurs, chez les patientes acnéiques, l'usage d'un progestatif unique (p. ex., Micronor^{MD}, Mirena^{MD}, Depo-Provera^{MD}) n'est pas une première option, car il pourrait aggraver leur acné, étant donné leur potentiel androgénique important^{6,19}.

Les COC peuvent provoquer une flambée de l'acné en début de traitement et leur début d'efficacité est plus lent, soit trois à six mois¹⁹. Ainsi, une association avec un traitement topique (PBO, rétinoïdes ou antibiotiques) est suggérée en vue de diminuer plus rapidement les symptômes¹⁹. Leur prise en continu pourrait être suggérée chez les femmes qui remarquent une flambée des pustules et des papules durant leurs menstruations.

Les COC peuvent engendrer certains effets secondaires connus, tels que des céphalées, des nausées ou encore des métrorragies. Par ailleurs, les contre-indications et les précautions quant au risque de thromboembolie veineuse (TEV) doivent être évaluées (âge avancé, antécédents thromboemboliques, trouble de la coagulation, migraine avec aura, tabagisme, etc.). Une méta-analyse Cochrane a démontré que l'utilisation d'un COC contenant 30 à 35 mcg d'éthinylestradiol et un progestatif tel que le désogestrel, l'acétate de cyprotérone ou la drospirénone augmente le risque relatif de TEV de 50 % à 80 %, comparativement à un COC ayant le lévonorgestrel comme progestatif¹⁹. Toutefois, cette association reste controversée en raison des limites méthodologiques des études ayant évalué l'association entre le type de progestatif utilisé et le risque de TEV. Il n'est ainsi pas exclu que cette différence de risque puisse être attribuable aux différences de facteurs de risque chez les patientes traitées par les nouvelles générations de progestatifs. De surcroît, il est important de se remémorer qu'en perspective le risque de TEV chez les non-utilisatrices de COC est de 1 à 5 par 10 000 femmes-années alors qu'il est de 10 par 10 000 femmes-années chez les utilisatrices de COC contenant de la drospirénone. Ce risque demeure donc plus faible que le risque de TEV chez les femmes enceintes (5 à 20 par 10 000 femmes-années) et chez celles en postpartum (40 à 65 par 10 000 femmes-années)¹⁹.

Isotrétinoïne

Il a été démontré que l'isotrétinoïne était efficace pour tous les types d'acné et pour la prévention des cicatrices causées par celle-ci. Elle est également le seul agent qui puisse, de façon permanente, modifier l'évolution naturelle de l'acné. Utilisée depuis plus de 30 ans aux États-Unis, elle a fait ses preuves chez des patients atteints d'acné vulgaire sévère et serait même utile dans les cas d'acné modérée réfractaire^{24,41}. Même si son mode d'action n'est pas encore clairement élucidé, nous savons que ce dérivé de la vitamine A agit durant le processus de kératinisation et entraîne une diminution temporaire de la sécrétion de sébum par les glandes sébacées. Ces glandes s'atrophient au fil du traitement, inhibant ultimement la prolifération de la bactérie sébo-dépendante *P. acnes*⁴¹. Trois molécules contenant de l'isotrétinoïne existent actuellement sur le marché canadien, soit l'Accutane^{MD}, le Clarus^{MD} (générique d'Accutane^{MD}) et l'Epuris^{MD}.

L'isotrétinoïne se présente sous forme de capsules dont la prise quotidienne, unique ou fractionnée en deux, doit être associée à de la nourriture afin de maximiser son absorption^{24,41}. L'Epuris utilise la technologie Lidose^{MD}, lui conférant une absorption qui serait en théorie moins dépendante de la prise d'aliments, mais il demeure déconseillé de le prendre à jeun afin d'optimiser son efficacité⁴². Selon l'essai de Webster (2013) utilisé par le comité de l'INESSS, lorsqu'administré avec des aliments, l'Epuris s'est montré bioéquivalent à l'Accutane⁴². Toutefois, l'administration d'Epuris à jeun mène à des concentrations plasmatiques inférieures de 33 % de celles obtenues suite à l'administration d'Epuris avec un repas, et d'une aire sous la courbe près de deux fois supérieure à celle obtenue suite à l'administration d'Accutane à jeun⁴². L'Epuris n'est pas remboursé par la RAMQ^{41,42}.

Le traitement comporte deux phases qui s'échelonnent habituellement entre 12 et 20 semaines : le traitement initial (deux à quatre semaines), suivi du traitement d'entretien. La dose prescrite est calculée en fonction du poids du patient et de la gravité de son problème. En général, la dose de départ est de 0,5 mg/kg/jour, puis elle est augmentée à 1 mg/kg/jour selon la tolérance du patient, pour atteindre une dose cumulative totale de 120 à 150 mg/kg^{24,41}. Le médicament est ensuite cessé sans diminution graduelle. Puisqu'une exacerbation de l'acné est fréquente en début de traitement, il peut être adéquat de débiter avec des doses de départ plus faibles que 0,5 mg/kg/jour^{14,24}. La durée de traitement sera alors prolongée afin de s'assurer d'atteindre les doses cibles. Quoique rare, l'administration préalable ou concomitante d'une corticothérapie peut s'avérer nécessaire en début de traitement pour prévenir cette flambée (p. ex., prednisone orale 0,5 à 1 mg/kg/j pendant deux à quatre semaines puis sevrer)¹⁴.

Même si l'apparence cutanée des patients continue à s'améliorer jusqu'à deux mois suivant la cessation du traitement, les récurrences sont possibles et fréquentes l'année suivant cet arrêt¹⁴. Selon la réponse à un traitement d'entretien topique et/ou à une antibiothérapie, une reprise du traitement est envisageable, mais doit être espacée d'au moins huit semaines¹⁴.

L'isotrétinoïne présente plusieurs effets indésirables pouvant mener à la cessation du traitement. Les plus fréquents sont les effets cutanés : chéilite (96 %), dermatite/érythème facial (55 %), sécheresse nasale (51 %), desquamation (50 %), prurit (30 %), sécheresse de la peau (22 %)⁴¹. Ainsi, le patient devrait, dès le début du traitement, bien hydrater sa peau et ses lèvres avec des émoullients contenant des céramides et appliquer une crème contenant un FPS d'au moins 15⁴¹. De plus, vu la fragilisation cutanée causée par l'isotrétinoïne, les autres traitements topiques sont à éviter pendant le traitement. La dermabrasion, le laser et l'épilation à la cire sont également à éviter jusqu'à six mois suivant son arrêt^{41,43}. Par ailleurs, bien que ce soit encore incertain, des études ont soulevé une association entre la prise d'isotrétinoïne et l'augmentation de l'état de déprime et des idées suicidaires^{41,44}. D'autres effets indésirables comme des myalgies, des arthralgies, des atteintes hématologiques ou hépatiques ont été rapportés et nécessitent un suivi serré (**tableau VI**). Limiter sa consommation d'alcool est alors de mise pour éviter ce dernier effet secondaire. Afin de diminuer les myalgies et les arthralgies, il est recommandé de limiter la fréquence des activités physiques intenses. Enfin, il existe des contre-indications en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, d'hypervitaminose A, d'hyperlipidémie et de grossesse ou d'allaitement. À noter que la prise concomitante d'isotrétinoïne et de tétracyclines est contre-indiquée étant donné le risque d'hypertension intracrânienne⁴¹.

Résistance bactérienne

Un enjeu majeur dans le domaine de l'antibiothérapie est la manifestation d'une résistance bactérienne. Toutefois, elle peut sembler, à tort, banalisée dans le traitement de l'acné. En effet, des recherches ont démontré une augmentation de la résistance à *P. acnes*, passant de 20 % en 1978 à 72,5 % en 1995²¹. L'utilisation importante d'antibiotiques topiques et oraux (clindamycine, érythromycine et, à moindre échelle, tétracyclines) dans cette pathologie serait la cause de cette résistance pouvant apparaître en aussi peu que huit semaines^{17,21}. Certaines données suggèrent que cette résistance peut persister jusqu'à six semaines après la cessation du traitement antibiotique²¹.

L'utilisation inappropriée des antibiotiques en acné a de nombreuses conséquences. Non seulement sur la pathologie, en compliquant son traitement (surinfection, inefficacité des traitements^{17,21}), mais également en engendrant une résistance à

d'autres bactéries pathogènes traitées ordinairement par ces mêmes antibiotiques, par exemple *S. pyogenes* (p. ex., pharyngite)^{21,31,46}, ou encore aux bactéries staphylococques (dont le SARM^{21,26}).

La résistance bactérienne est un problème central sur lequel se sont davantage penchées les associations américaines et européennes dans leurs mises à jour des lignes directrices en acné. Ainsi, nombre d'entre elles suggèrent certaines pistes de solution afin de contrer cette résistance et, par ricochet, d'optimiser le traitement contre l'acné^{2,21,28,34} :

- Éviter l'usage concomitant d'antibiotiques topiques et oraux.
- Éviter l'usage d'antibiotiques topiques ou oraux en monothérapie.
- Favoriser l'usage des rétinoïdes topiques (idéalement avec du PBO) en traitement de maintien.
- Favoriser l'ajout de PBO à tout traitement antibiotique.
- Limiter l'usage des antibiotiques topiques ou oraux à trois à quatre mois.
- Réserver l'usage des antibiotiques aux cas modérés à sévères ou réfractaires.
- Favoriser l'observance du traitement.

Dans une étude, 15 % des patients acnéiques étudiés sous antibiotiques avaient une durée de traitement qui respectait les recommandations⁹. Cela dit, peu d'études ont évalué et montré des bénéfices quant à l'application, par des professionnels de la santé, de ces recommandations¹⁷. Toutefois, le pharmacien en milieu communautaire a un rôle important à jouer dans cette optique. Ce rôle est encore plus grand lorsqu'il s'engage, entre autres, dans les activités de la loi 41 (*voir Cas clinique n° 1*).

Doxycycline à dose anti-inflammatoire

La dose anti-inflammatoire, ou sous-antimicrobienne, de la doxycycline est déjà utilisée dans le traitement de la rosacée sous le nom d'Aprilon^{MD}. Il s'agit de doxycycline à un dosage de 40 mg qui se distingue de la dose antibiotique de 100 mg, plus souvent utilisée en acné, car elle exerce un effet exclusivement anti-inflammatoire dans cette pathologie³⁴. Selon certaines études, elle pourrait être utilisée à cette dose pendant plus de six mois, sans engendrer de changements dans la sensibilité des bactéries⁴⁷. Le mécanisme proposé est qu'à cette dose elle n'exerce aucun effet antibiotique sur *P. acnes* et ne sélectionne donc pas de souche résistante parmi les bactéries susceptibles³⁴. Cette stratégie prometteuse a démontré une efficacité significativement supérieure à celle du placebo et similaire à la dose antibiotique de doxycycline

sur les comédons et les lésions inflammatoires, sans augmenter la résistance à *P. acnes* après trois à six mois^{34,48}. De plus amples études seront toutefois nécessaires sur l'utilisation de ce traitement à long terme (plus de six mois).

Grossesse

La grossesse doit être prise en compte lors du choix de traitement de l'acné, parfois même bien avant la conception. Ses répercussions sur l'acné sont variables. Certaines femmes verront une amélioration de leur état grâce au taux plus élevé d'œstrogènes, tandis que d'autres pourront le voir s'aggraver⁴⁹. Les principales conséquences restent cosmétiques⁴⁹, mais l'impact psychologique ne doit pas être banalisé.

En ce qui concerne les traitements topiques, ils sont à favoriser étant donné leur faible risque d'effets systémiques. Peu de données sont disponibles sur l'innocuité du PBO. Cependant, compte tenu de sa faible absorption systémique de 2 %^{2,12} et de son utilisation fréquente sans effet tératogène démontré, il s'agit d'un choix de première intention en grossesse. Les antibiotiques topiques (clindamycine et érythromycine) sont également des choix de première intention, l'usage de la clindamycine étant privilégiée pour les mêmes raisons que celles évoquées précédemment (*voir la section « antibiotiques topiques » en page 8*)^{2,15}. Leur absorption systémique s'élève à environ 4 % à 5 %^{2,12} et ne présente pas de risque pour le fœtus^{2,12,15,33}. Cela ne s'applique cependant pas à la dapsonne topique, qui demeure déconseillée en grossesse². Quant aux rétinoïdes topiques, les données sont rassurantes. L'absorption systémique de 1 % à 2 % observée avec ces agents (0,01 % avec l'adapalène) ne laisse présager aucun risque en grossesse. Toutefois, ils demeurent déconseillés chez la femme enceinte vu qu'ils sont, comme l'isotrétinoïne, des dérivés de vitamine A, et en raison des rares cas décrits d'anomalies typiques de l'exposition *in utero* à l'isotrétinoïne^{12,49}. Certaines études animales laissent même envisager un risque de tératogénicité pour le tazarotène, mais aucun lien de causalité n'a été clairement démontré chez l'humain^{2,12,15,33}. L'acide salicylique n'est pas un choix à privilégier sur de larges surfaces, étant donné son absorption cutanée pouvant atteindre 25 % et son risque de toxicité¹².

Certains antibiotiques oraux peuvent être utilisés en acné dans les cas réfractaires aux traitements topiques. L'érythromycine montre des données rassurantes quant à son utilisation durant la grossesse^{2,49}. Toutefois, cet antibiotique est souvent mal toléré au niveau digestif. De surcroît, son efficacité diminuée fait en sorte qu'il ne représente plus un bon choix dans cette affection²¹. Tel que mentionné plus haut, l'azithromycine, généralement peu utilisée dans le traitement contre l'acné, est toutefois une solution alternative intéressante en grossesse. Les tétracyclines et les sulfamidés ne sont pas recommandés en grossesse (premier trimestre pour les sulfamidés) pour des rai-

sons connues, soit respectivement la décoloration des dents après la 16^e semaine de grossesse et les anomalies structurales (incluant les anomalies du tube neural) suivant une utilisation au premier trimestre⁴⁹.

L'isotrétinoïne orale est contre-indiquée, et ce, à tous les trimestres de grossesse, puisqu'elle augmente le risque d'avortements spontanés (jusqu'à 35 % des grossesses exposées) et de malformations majeures de plusieurs systèmes chez l'embryon (embryopathie rétinienne)^{41,49}. Ces risques sont possibles après l'ingestion orale de même une seule dose de la molécule. C'est pour cette raison que les monographies énoncent des recommandations claires et encouragent l'utilisation du Programme de prévention de la grossesse^{MD} chez les femmes fertiles. Entre autres, deux méthodes contraceptives fiables devraient être utilisées, dont une physique (p. ex., le préservatif), car aucune méthode n'est efficace à 100 %. De plus, au minimum deux tests de grossesse devraient être réalisés chez la femme fertile avant l'instauration du traitement, puis mensuellement jusqu'à un mois suivant son arrêt. En effet, certaines études indiquent que 35 jours seraient nécessaires avant l'élimination totale de la molécule dans l'organisme⁴⁹. Malgré les mises en garde de la monographie et les procédures mises en place, l'incidence d'une grossesse sous isotrétinoïne de « 32,7 par 1 000 personnes-années traitement » est observée, selon des données québécoises^{15,49,50}. La sous-estimation de ce risque demeure et requiert une amélioration quant au suivi et à la prévention de la grossesse à l'égard des femmes fertiles sous isotrétinoïne.

En ce qui a trait aux patients traités, de sexe masculin, qui souhaitent concevoir, la dose-seuil d'exposition à l'isotrétinoïne provoquant des malformations congénitales est inconnue. Les informations disponibles dans la monographie établissent que le taux d'exposition maternelle à l'isotrétinoïne présente dans le sperme n'est pas assez élevé pour être associé aux effets tératogènes. Quatre cas de pharmacovigilance ont été rapportés dans la littérature médicale, corrélant avec l'exposition du fœtus à l'isotrétinoïne, mais les méthodes utilisées ne permettent pas d'affirmer que l'exposition paternelle à l'isotrétinoïne engendre des risques (deux cas proviennent de rapports incomplets et d'autres explications sont possibles pour les deux autres cas)^{41,49}. Il demeure pertinent d'aviser les hommes de ne pas donner leur médicament à une femme en raison de son potentiel tératogène.

Allaitement

Comme il a été mentionné dans le paragraphe précédent, l'absorption systémique des médicaments topiques étudiés en acné est minime¹². Ainsi, la probabilité de risques pour le bébé est faible¹². Le PBO et les antibiotiques topiques sont les choix à privilégier¹². Étant donné leurs caractéristiques, qui s'apparentent à celles de l'isotrétinoïne,

tinoïne orale, et le peu d'études démontrant leur sécurité en allaitement, les rétinoïdes topiques ne sont pas les premiers choix. Ils peuvent toutefois être utilisés sur de petites surfaces^{12,15}. Si des antibiotiques oraux doivent être utilisés durant l'allaitement, les macrolides sont les premiers choix⁴⁹. Les tétracyclines n'ont pas clairement démontré d'effet indésirable chez le nourrisson exposé par le lait maternel. De surcroît, leur chélation avec le lait maternel réduirait théoriquement leur absorption par le bébé allaité⁴⁹. Toutefois, de par leurs implications lors de la calcification des dents, les tétracyclines entraîneraient un risque théorique de coloration permanente des dents. Leur utilisation peut être acceptable pour une utilisation de moins de trois semaines⁴⁹. Néanmoins, le traitement antibiotique étant plus long en acné, ils ne sont pas recommandés.

L'isotrétinoïne, pour sa part, reste non recommandée pendant l'allaitement étant donné qu'aucune exposition n'a été rapportée dans la littérature médicale. Ses caractéristiques lipophiles portent à croire qu'on en retrouverait dans le lait maternel. Son passage dans le lait maternel demeure cependant inexploré⁴⁹.

Conclusion

Grâce à cet article, il est possible de comprendre l'impact de l'acné sur la qualité de vie des patients. Le pharmacien est un acteur très important dans l'alliance thérapeutique avec le patient acnéique, étant donné qu'il est souvent une référence de première ligne pour le guider. Il peut lui enseigner les mesures non pharmacologiques qui lui permettront de gérer de façon autonome sa maladie. Il saura également analyser le traitement pharmacologique afin de l'optimiser en gardant à l'esprit l'ordre des traitements et surtout la prévention de la résistance bactérienne. Enfin, toutes ses connaissances sont à exploiter dans le cadre des activités de la loi 41 permettant au pharmacien de jouer un rôle plus important dans le traitement de l'acné vulgaire. ■

Références

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

1. Desmarais N. *Traitement de l'acné et produits de vente libre : Quelles sont les options ?* Québec Pharmacie 2009; 56(8): 15-8./Paquet S. *Acné: place aux mesures non pharmacologiques et à la loi 41.* Québec Pharmacie. 2017; 64(7): 4A1-11.
2. **Asai Y, Baibergenova A, Dutil M, et coll. Management of acne: Canadian clinical practice guideline. CMAJ. 2016; 188(2): 118-26.**
3. Tan JKL, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. Br J Dermatol. 2015; 172 (Suppl 1): 3-12.
4. Lucky AW. Quantitative documentation of a premenstrual flare of facial acne in adult women. Arch Dermatol. 2004; 140(4): 423-4.
5. Yosipovitch G, Tang M, Dawn AG, et coll. Study of psychological stress, sebum production and acne vulgaris in adolescents. Acta Derm Venereol. 2007; 87(2): 135-9.
6. **Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. Lancet 2012; 379(9813): 361-72.**
7. Cadet S, Kiss AL. Pourquoi parler encore d'acné ? Le Médecin du Québec. 2005; 40(4): 1-6.
8. Feldman S, Careccia RE, Barham KL, et coll. Diagnosis and treatment of acne. Am Fam Physician 2004; 69(9): 2123-30.
9. Nagler AR, Milam EC, Orlow SJ. The use of oral antibiotics before isotretinoin therapy in patients with acne. J Am Acad Dermatol. 2016; 74(2): 273-9.
10. Choi JM, Lew VK, Kimball AB. A single-blinded, randomized, controlled clinical trial evaluating the effect of face washing on acne vulgaris. Pediatr Dermatol. 2006; 23(5): 421-7.
11. Bershad SV. In the clinic. Acne. Ann Intern Med. 2008; 149(1):ITC1-1-ITC1-16.
12. **Akhavan A, Bershad S. Topical acne drugs: Review of clinical properties, systemic exposure, and safety. Am J Clin Dermatol. 2003; 4(7): 473-92.**
13. Sibbald D. Acne. In: Patient self-care: helping your patients make therapeutic choices. Ottawa, Ont: Canadian Pharmacists Association; 529-45.
14. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, et coll. Management of acne: A report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. J Am Acad Dermatol. 2003; 49(Suppl 1): S1-37.
15. Lemay R. Acné mineure (sans nodule ni pustule). 27 mai 2016. [En ligne. Page consultée le 20 novembre 2017.] www.loi41.com
16. Ramanathan S, Hebert AA. Management of acne vulgaris. J Pediatr Health Care. 2011; 25(5): 332-7.
17. Cunliffe WJ, Holland KT, Bojar R, et coll. A randomized, double-blind comparison of a clindamycin phosphate/benzoyl peroxide gel formulation and a matching clindamycin gel with respect to microbiologic activity and clinical efficacy in the topical treatment of acne vulgaris. Clin Ther. 2002; 24(7): 1117-33.
18. Ozolins M, Eady EA, Avery AJ, et coll. Comparison of five antimicrobial regimens for treatment of mild to moderate inflammatory facial acne vulgaris in the community: Randomised controlled trial. Lancet 2004; 364(9452): 2188-95.
19. **Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et coll. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2016; 74(5): 945-73.e33.**

20. Kligman AM, Leyden JJ, Stewart R. New uses for benzoyl peroxide: A broad-spectrum antimicrobial agent. *Int J Dermatol.* 1977; 16(5): 413-7.
21. Humphrey S. Antibiotic resistance in acne treatment. *Skin Therapy Lett.* 2012 Oct; 17(9): 1-3.
22. Leyden JJ, Del Rosso JQ, Webster GF. Clinical considerations in the treatment of acne vulgaris and other inflammatory skin disorders: Focus on antibiotic resistance. *Cutis* 2007; 79(Suppl 6): 9-25.
23. Fakhouri T, Yentzer BA, Feldman SR. Advancement in benzoyl peroxide-based acne treatment: methods to increase both efficacy and tolerability. *J Drugs Dermatol.* 2009; 8(7): 657-61.
24. Spencer EH, Ferdowsian HR, Barnard ND. Diet and acne: A review of the evidence. *Int J Dermatol.* 2009; 48(4): 339-47.
25. Eichenfield LF, Jarratt M, Schlessinger J, et coll. Adapalene 0.1% lotion in the treatment of acne vulgaris: Results from two placebo-controlled, multicenter, randomized double-blind, clinical studies. *J Drugs Dermatol.* 2010; 9(6): 639-46.
26. Leyden J, Stein-Gold L, Weiss J. Why Topical Retinoids Are Mainstay of Therapy for Acne. *Dermatology and Therapy.* Cheshire: Springer Healthcare 2017; 7(3): 293-304.
27. Dawson AL, Dellavalle RP. Acne vulgaris. *BMJ.* 2013; 346: f2634.
28. **Nast A, Dreno B, Bettoli V, et coll. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 – short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016; 30(8): 1261-8.**
29. Waugh J, Noble S, Scott LJ. Adapalene: A review of its use in the treatment of acne vulgaris. *Drugs.* 2004; 64(13): 1465-78.
30. FDA. Differin^{MD} Gel, Adapalene 0,1% Topical Gel. 2016: 1-105.
31. Margolis DJ, Bowe WP, Hoffstad O, et coll. Antibiotic treatment of acne may be associated with upper respiratory tract infections. *Arch Dermatol.* 2005; 141(9): 1132-6.
32. Simonart T, Dramaix M, De Maertelaer V. Efficacy of tetracyclines in the treatment of acne vulgaris: A review. *Br J Dermatol.* 2008; 158(2): 208-16.
33. Pfizer Canada Inc. Product Information: Dalacin-T, clindamycin phosphate 1% topical solution. Nov. 2017: 1-2.
34. Skidmore R, Kovach R, Walker C, et coll. Effects of subantimicrobial-dose doxycycline in the treatment of moderate acne. *Arch Dermatol.* 2003; 139(4): 459-64.
35. Allergan Inc. Product Information: ACZONE[®] topical gel, dapsone 5% topical gel. Fév 2016: 1-10.
36. Vargas-Diez E, Hofmann MA, Bravo B, et coll. Azelaic acid in the treatment of acne in adult females: case reports. *Skin Pharmacol Physiol.* 2014; 27(Suppl 1): 18-25.
37. Katsambas A, Graupe K, Stratigos J. Clinical studies of 20% azelaic acid cream in the treatment of acne vulgaris. Comparison with vehicle and topical tretinoin. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1989; 143: 35-9.
38. Patel M, Bowe WP, Heughebaert C, et coll. The development of antimicrobial resistance due to the antibiotic treatment of acne vulgaris: A review. *J Drugs Dermatol.* 2010; 9(6): 655-64.
39. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, et coll. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jul;(3): CD004425.
40. Carlborg L. Cyproterone acetate versus levonorgestrel combined with ethinyl estradiol in the treatment of acne. Results of a multicenter study. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl.* 1986; 134: 29-32.
41. ROCHE. ACCUTANE ROCHE^{MD} (monographie). Mississauga, ON; Déc 2016:1-35.

42. INESSS. *Epuric^{MD} – Traitement de l'acné grave*. 2014. Pages 1-3. [En ligne. Page consultée le 12 novembre 2017.] https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2014/Epuris_2014_10_CAV.pdf
43. Brelsford M, Beute TC. Preventing and managing the side effects of isotretinoin. *Semin Cutan Med Surg*. 2008; 27(3): 197-206.
44. Wysowski DK, Pitts M, Beitz J. An analysis of reports of depression and suicide in patients treated with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45(4): 515-9.
45. Truven Health Analytics. Micromedex Solutions. [En ligne. Page consultée le 12 novembre 2017.] www.micromedexsolutions.com
46. Margolis DJ, Fanelli M, Kupperman E, et coll. Association of pharyngitis with oral antibiotic use for the treatment of acne: A cross-sectional and prospective cohort study. *Arch Dermatol*. 2012; 148(3): 326-32.
47. Thomas J, Walker C, Bradshaw M. Long-term use of subantimicrobial dose doxycycline does not lead to changes in antimicrobial susceptibility. *J Periodontol*. 2000; 71(9): 1472-83.
48. Toossi P, Farshchian M, Malekzad F, et coll. Subantimicrobial-dose doxycycline in the treatment of moderate facial acne. *J Drugs Dermatol*. 2008; 7(12): 1149-52.
49. Malo J. Acné vulgaire. Dans: Ferreira E, Martin B, Morin C. *Grossesse et allaitement : guide thérapeutique*. 2^e édition. Montréal: Éditions du CHU Sainte-Justine. 2013.
50. Berard A, Azoulay L, Koren G, et coll. Isotretinoin, pregnancies, abortions and birth defects: A population-based perspective. *Br J Clin Pharmacol*. 2007; 63(2): 196-205.
51. Tan J, Humphrey S, Vender R, et coll. A treatment for severe nodular acne: A randomized investigator-blinded, controlled, noninferiority trial comparing fixed-dose adapalene/benzoyl peroxide plus doxycycline vs. oral isotretinoin. *British Journal of Dermatology* 2014 (171): 1508-16.

3. Quel énoncé parmi les suivants est faux ?

- A. La bactérie *Propionibacterium acnes* est une bactérie comédogène qui utilise le sébum comme nutriment.
- B. La production excessive de sébum, la multiplication anormale de *Propionibacterium acnes* dans les follicules sébacés, la stimulation de médiateurs de l'inflammation et l'altération de la kératinisation sont des mécanismes impliqués dans la physiopathologie de l'acné.
- C. Un surplus d'androgènes est un facteur de risque d'acné, car il favorise la production excessive de sébum.
- D. Le lithium, la prednisone et la phénytoïne sont quelques-uns des médicaments pouvant provoquer ou exacerber les lésions d'acné.
- E. Le peroxyde de benzoyle, les rétinoïdes topiques et les antibiotiques ont un effet antibactérien sur *Propionibacterium acnes*.

4. Quel énoncé concernant l'innocuité des traitements de l'acné chez la femme enceinte ou qui allaite est vrai ?

- A. L'utilisation d'isotrétinoïne ou d'un rétinoïde topique est contre-indiquée durant la grossesse en raison du risque tératogène prouvé de ces agents.
- B. Le peroxyde de benzoyle et la clindamycine topique figurent parmi les options de traitement de premier recours durant la grossesse en raison des nombreuses études attestant leur innocuité.
- C. Il est suggéré de limiter la durée d'utilisation des macrolides à trois semaines durant l'allaitement, car ils entraîneraient un risque théorique de coloration permanente des dents.
- D. L'utilisation d'un rétinoïde topique au visage ne nécessite pas d'interrompre l'allaitement.
- E. Il est recommandé d'attendre six mois après l'arrêt de l'isotrétinoïne avant de tenter de tomber enceinte.

5. Parmi les énoncés suivants, lequel est vrai ?

- A. Assurer une bonne hygiène de la peau à l'aide d'un nettoyage trois à quatre fois par jour, d'un savon antiseptique, d'exfoliants ou de gommages aide à une prise en charge optimale de l'acné.
- B. L'hydratation biquotidienne de la peau est une mesure favorable à une prise en charge optimale de l'acné.
- C. L'exposition au soleil diminue les lésions d'acné à long terme.
- D. Lors d'un traitement concomitant par trétinoïne topique non micronisée et peroxyde de benzoyle, il faut espacer les administrations en appliquant la trétinoïne le matin et le peroxyde de benzoyle le soir.
- E. Lorsqu'un traitement antibiotique oral est utilisé dans le traitement de l'acné, la clindamycine figure parmi les options de traitement de premier recours.

Suite des questions sur la page suivante

6. Au sujet de la résistance bactérienne, quel énoncé parmi les suivants est vrai ?

- A. L'utilisation inappropriée des antibiotiques pour traiter l'acné peut entraîner une résistance à d'autres bactéries pathogènes comme *S. pyogenes* ou à certains staphylocoques.
- B. Dans le but de prévenir la résistance bactérienne, il est préférable de changer de molécule antibiotique si on désire réintroduire un antibiotique oral s'il y a récurrence de l'acné.
- C. Lorsqu'on conclut à un échec thérapeutique avec un traitement antibiotique, il est adéquat de suggérer au prescripteur d'augmenter sa dose ou sa fréquence afin d'améliorer son efficacité.
- D. L'association de peroxyde de benzoyle ou d'un traitement antibiotique topique avec un traitement d'isotrétinoïne est recommandée, puisqu'elle limite la résistance bactérienne.
- E. La durée du traitement antibiotique topique de l'acné n'a pas d'impact sur le développement de la résistance bactérienne.

7. Quel traitement hormonal serait davantage recommandé pour diminuer les lésions inflammatoires et à privilégier dans les cas d'acné sévère chez une femme de 31 ans, non fumeuse et ayant besoin d'une méthode de contraception ?

- A. Spironolactone
- B. Éthinylœstradiol + lévonorgestrel (Alesse^{MD}) ou éthinylœstradiol + norgestimate (Tri-Cyclen^{MD})
- C. Éthinylœstradiol + drospirénone (Yaz^{MD} ou Yasmin^{MD})
- D. Éthinylœstradiol + cyprotérone (Diane-35^{MD})
- E. Contraception à base d'un progestatif seul (Micronor^{MD} ou Mirena^{MD} ou Depo-Provera^{MD})

eCortexx.ca

Votre plateforme de formation continue gratuite

Accessible sur



Risque d'hypoglycémie : les nouvelles insulines en réduisent le taux

Des études ont montré que les patients ne signalent pas systématiquement leurs épisodes d'hypoglycémie aux fournisseurs de soins, pourtant l'hypoglycémie sollicite énormément de ressources de santé. Des méthodes exclusives de prolongation de l'effet des insulines basales peuvent aider à réduire l'hypoglycémie.

**Auteur : Esmond Wong, B. Sc. Biologie,
B. Sc. Pharmacie, EAD**

Accrédité par l'OPQ

**UFC
1,00**

PHARMACIEN

Traitement des poux : tour d'horizon pour les pharmaciens

Plusieurs auteurs

Accrédité
par l'OPQ

**UFC
2,00**

PHARMACIEN

Diabète de type 2 : effets des anti- hyperglycémiants sur le poids

**Auteur
Dre Suzanne Levitz**

Certification
du Collège
des médecins
de famille
du Canada

**Mainpro+
0,50**

MÉDECIN

Diabète de type 2 : mieux comprendre les traitements à base d'incrétines

**Auteur
Dre Suzanne Levitz**

Accrédité
par l'OPQ

**UFC
2,00**

PHARMACIEN

Texte rédigé par **Mathieu R. Tremblay**, Pharm. D., Ph. D., Pharmacie Pierre-Jean Cyr et Michèle Favreau

Révision : Deana Funaro, MD, dermatologue, professeure agrégée de dermatologie, Université de Montréal

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

Texte original soumis le 5 janvier 2018

Texte final remis le 12 janvier 2018

Cette chronique vise à évaluer un médicament offert au Canada depuis moins d'un an de post commercialisation et définir sa place dans la thérapie. Il est également possible de traiter d'un médicament n'ayant pas reçu son avis de conformité de Santé Canada si ce dernier occupe une place importante dans une pathologie.

Responsables de cette chronique :

 **Mathieu R. Tremblay, Pharm. D., Ph. D.**

Le dupilumab (Dupixent^{MD})

Introduction

Le dupilumab (Dupixent^{MD}) est le premier produit biologique à être indiqué pour le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère chez les patients adultes qui ne parviennent pas à maîtriser les signes et les symptômes à l'aide de corticostéroïdes topiques¹.

Le dupilumab est commercialisé aux États-Unis depuis mars 2017 et en Europe depuis octobre 2017 par la compagnie Sanofi-Aventis. Santé Canada a approuvé la mise en marché au Canada en décembre 2017². Au Québec, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) procède actuellement à une évaluation prioritaire du dupilumab afin d'énoncer ses recommandations quant à une éventuelle couverture des coûts par le régime général de médicaments.

QUESTIONS DE



Objectifs d'apprentissage

1. Connaître l'indication du dupilumab (Dupixent^{MD}) au Canada, sa posologie et son administration.
2. Déterminer sa place dans le traitement de la dermatite atopique.
3. Informer les patients sur l'utilisation et les effets secondaires possibles du dupilumab.



**Cas clinique
(Présentation
du patient)**

M. PB, 38 ans, se présente à votre pharmacie; il vous informe que son dermatologue l'a inscrit à un programme d'introduction au médicament dupilumab, qui lui sera fourni par le fabricant pour une période d'essai dans l'espoir de traiter ses symptômes sévères de dermatite atopique (eczéma). Vous connaissez bien ce patient qui présente des symptômes depuis plusieurs années. Il a reçu la première dose de dupilumab, soit 600 mg, la semaine précédente; il ressent déjà une légère amélioration de ses démangeaisons. Il vous demande comment le médicament agit et ce qu'il adviendra de son traitement après la période d'essai. Il vous demande surtout s'il peut continuer à appliquer ses crèmes de mométasone 0,1 % et de tacrolimus 0,2 % sur ses lésions cutanées corporelles. Il se plaint aussi que, depuis la veille, ses yeux sont larmoyants et piquent, et que des sécrétions irritent ses paupières.

Vous informez le patient que le dupilumab est un produit biologique qui cible des médiateurs spécifiques de l'inflammation responsables des symptômes observés en présence de dermatite atopique modérée à sévère. Le dupilumab est administré en injection sous-cutanée et, par conséquent, atteint la circulation sanguine, exerçant son effet partout dans le corps; son effet n'est donc pas limité au site d'application, comme pour les produits topiques.

Vous informez également M. PB que le dupilumab peut être combiné avec des produits topiques hydratants ou à base de corticostéroïdes ou d'inhibiteurs de la calcineurine. Les études ont démontré que les patients peuvent combiner le traitement par dupilumab avec des produits topiques afin de soulager plus rapidement les symptômes.

Par ailleurs, vous lui mentionnez que le traitement par dupilumab est associé à une incidence accrue de conjonctivite de tous les types (virale, bactérienne, allergique). Vous lui suggérez donc d'appliquer régulièrement des compresses tièdes à froides sur ses yeux et de se procurer une solution ophtalmique antibiotique si les symptômes sont toujours présents après 48 heures. Vous insistez pour qu'il consulte son médecin si ses troubles oculaires persistent ou sont récurrents.

Enfin, vous lui précisez qu'étant donné les coûts élevés du traitement, le dupilumab est présentement à l'étude afin de déterminer les modalités de remboursement par les régimes d'assurance.

La dermatite atopique (ou eczéma) est une maladie inflammatoire chronique de la peau qui se manifeste par des poussées intermittentes. Cette affection se caractérise par des plaques érythémato-squameuses prurigineuses, parfois excoriées et/ou lichénifiées. Les lésions sont souvent localisées, mais elles peuvent être extensives^{3,4}. Plusieurs patients sont atteints de dermatite atopique dès leurs premières années de vie, et les signes et symptômes peuvent perdurer pendant plusieurs décennies⁵. Avec

I Paramètres pharmacocinétiques du dupilumab

Biodisponibilité	64 %
Pic d'action	1 semaine
Durée d'action	Non étudiée
Volume de distribution	4,8 ± 1,3 L
Temps moyen de demi-vie	Inconnu
Métabolisme	Inconnu, dégradation supposée en peptides et acides aminés
Élimination	Complète après 10 à 12 semaines

le temps, les patients souffrent d'une diminution de leur qualité de vie et sont à risque d'être affectés sur le plan psychosocial. Les traitements actuels sont majoritairement orientés vers les produits topiques contenant des corticostéroïdes ou des inhibiteurs de la calcineurine. Dans certains cas, les traitements topiques n'agissent plus et une approche systémique est nécessaire, notamment à l'aide de corticostéroïdes oraux ou injectables, ou d'immunosuppresseurs (p. ex., cyclosporine, azathioprine, méthotrexate ou mycophénolate mofétil)⁶. Malheureusement, les traitements systémiques à long terme ont un profil d'innocuité défavorable. Il devient donc pertinent de concevoir une approche pharmacothérapeutique plus ciblée. D'ailleurs, les dernières avancées de la recherche font ressortir le rôle prépondérant des médiateurs de l'inflammation dans la pathogenèse de la dermatite atopique⁷. La mise au point du dupilumab est le résultat d'un effort à mettre au point de nouveaux traitements ciblés pour les maladies inflammatoires, pouvant être administrés à long terme sans toutefois compromettre davantage l'état de santé du patient. D'ailleurs, quelques études se sont déjà penchées sur l'utilisation du dupilumab dans l'asthme⁸.

Pharmacologie et mécanisme d'action

Le dupilumab est un anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline (Ig) G4 qui agit comme inhibiteur des voies de signalisation de l'interleukine 4 (IL4) et 13 (IL13). Il s'associe à la sous-unité ILR4-alpha présente dans le complexe des récepteurs IL4 et IL13; ces récepteurs sont présents sur les lymphocytes T et B, les basophiles, les mastocytes, les cellules épithéliales, les cellules dendritiques et les fibroblastes. L'inhibition des récepteurs ILR4-alpha diminue la réponse cellulaire médiée par IL4 et IL13, notamment en diminuant la relâche des cytokines proin-

flammatoires et des IgE impliquées dans l'étiologie de l'asthme et de la dermatite atopique⁷. Le traitement par dupilumab entraîne une augmentation plasmatique des niveaux de IL4 et IL13, en raison du mécanisme d'inhibition exercé par le médicament sur les récepteurs cellulaires.

Le dupilumab est fabriqué à partir de la technologie de l'ADN recombinante. Il est commercialisé sous forme de solution injectable claire, incolore, stérile et sans agent de conservation. Il se présente sous la forme de seringues préremplies, à usage unique, à des fins d'administration par voie sous-cutanée. La dose initiale est de 600 mg, soit deux injections de 300 mg chacune, injectées à des sites différents, suivies d'une injection de 300 mg toutes les deux semaines. Le traitement par dupilumab peut être combiné avec l'usage topique de corticostéroïdes ou d'inhibiteurs de la calcineurine.

Pharmacocinétique

Le dupilumab est administré en injections sous-cutanées et présente une biodisponibilité de 64 %. Son absorption est très lente. Sa concentration plasmatique maximale moyenne est de 70,1 mcg/ml; elle est atteinte environ une semaine après le début du traitement. L'état d'équilibre a été identifié à 16 semaines de traitement. Le dupilumab a un volume de distribution de 4,8 litres et démontre une pharmacocinétique non linéaire; une augmentation de la dose injectée par huit fois (75 mg à 600 mg) se traduit par une concentration plasmatique augmentée par 30 fois. De plus, il semble que le poids du patient influe sur la concentration plasmatique, c'est-à-dire qu'on en observe une diminution avec un poids corporel plus élevé.

Selon le fabricant, les voies de métabolisme du dupilumab sont encore inconnues¹. Vu la nature peptidique du médicament, on suppose qu'il se dégrade en fragments et en acides aminés. Le temps de demi-vie n'a pas été établi à proprement parler. Néanmoins, la molécule semble complètement éliminée 10 à 12 semaines après la dernière injection en état d'équilibre. Il est intéressant de noter qu'aucun ajustement de dose n'est nécessaire dans la population gériatrique. Par ailleurs, aucune étude n'a été réalisée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique.

Les principaux paramètres pharmacocinétiques du dupilumab sont résumés au **tableau I**.

Indications et essais cliniques

Les principales études cliniques sur le dupilumab se sont penchées sur l'efficacité et l'innocuité du médicament à court et à long termes, en monothérapie ou en association avec des produits topiques (**tableau II**). Les indicateurs cliniques utilisés par les



Essais cliniques sur le dupilumab

Références	Type-durée	Nombre de sujets types/population	Médicaments/ posologie	Résultats	Efficacité	Commentaires
Simpson et coll. ⁹	Étude 1 SOLO 1 et 2 Essais cliniques randomisés, multicentriques, à double insu, contre placebo En monothérapie Durée : 16 semaines	1379 Adultes (18 ans et plus) Avec dermatite atopique modérée à sévère Atteinte depuis trois ans ou plus	Dupilumab 300 mg qsem 300 mg q2sem Aucun autre traitement topique ou systémique permis	Amélioration des indicateurs, notamment le EASI-75, IGA et NRS	Résultats reproduits dans deux essais cliniques parallèles contemporains	Utilisation strictement en monothérapie, ne représente pas la réalité clinique Incidence de conjonctivites
Blauvelt et coll. ¹⁰	Étude 2 CHRONOS Essai clinique randomisé, multicentrique, à double insu, contre placebo En combinaison Durée : 52 semaines	740 Adultes (18 ans et plus) Avec dermatite atopique Atteinte depuis trois ans ou plus	Dupilumab 300 mg qsem 300 mg q2sem En combinaison Avec ou sans corticostéroïdes topiques ou inhibiteurs de la calcineurine	Amélioration de multiples indicateurs durant 52 semaines Profil d'innocuité très favorable	Effet maintenu sur 52 semaines Effet bénéfique sur l'humeur et la qualité de vie Effet non discerné de la prise topique de corticostéroïdes.	Régime qsem et q2sem seulement, pas de régime q4sem étudié Incidence de conjonctivites Amélioration chez 50 % des patients étudiés
Beck et coll. ¹¹	Étude 3 Essais cliniques randomisés, multicentriques, à double insu, contre placebo En monothérapie ou en combinaison Durée : 4 à 12 semaines	207 Adultes (18 ans et plus) Avec dermatite atopique modérée à sévère Atteinte depuis au moins deux ans (combinaison) ou trois ans (monothérapie)	Dupilumab 75, 150, 300 mg En monothérapie q1sem En combinaison Avec corticostéroïdes topiques	Amélioration significative des indicateurs cliniques : EASI, NRS, SCORAD, profil du transcriptome, diminution de la kératine-16	Réduction des Sx de dermatite atopique Réduction de l'hyperplasie cutanée Diminution de l'usage ou abandon des corticostéroïdes topiques	Régime qsem seulement Peu d'effets secondaires significatifs Certains indicateurs démontrent des variations intrinsèques Pas d'effet sur l'étendue de la surface corporelle
Thaçi et coll. ¹²	Étude 4 Essai clinique randomisé, multicentrique, à double insu, contre placebo. En monothérapie Durée : 16 semaines	379 Adultes (18 ans et plus) Avec dermatite atopique modérée à sévère Atteinte depuis trois ans ou plus	Dupilumab 100 mg q4sem 200 mg q2sem 300 mg q1sem 300 mg q2sem 300 mg q4sem	Amélioration des indicateurs : EASI, NRS, surface corporelle, SCORAD, DLQI Profil d'innocuité favorable	Amélioration des Sx après seulement une semaine Maintien des effets bénéfiques sur indicateurs après 16 semaines	Population de jeunes adultes Traitement en monothérapie Pas de comparaison statistique entre les régimes posologiques

groupes de recherche sont notamment l'index EASI (Eczema Area and Severity Index), l'échelle de prurit NRS (Numeric Rating Scale), le pourcentage de surface corporelle affectée, l'index SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis), l'évaluation globale du clinicien IGA (Investigator's Global Assessment Score) et l'index de qualité de vie DLQI (Dermatology Life Quality Index). Pour plus de détails sur les composantes de ces indicateurs, le lecteur est invité à se référer aux études cliniques publiées sur le dupilumab^{9,10,11,12,13}.

L'étude de Simpson et coll.⁹ avait pour but de démontrer l'efficacité du dupilumab contre placebo en monothérapie, durant 16 semaines. Le groupe de recherche a effectué deux essais cliniques identiques en parallèle (SOLO 1 et SOLO 2) afin de démontrer la répliquabilité des effets du dupilumab. L'issue primaire de cette étude a été un effet significatif sur l'index IGA (évaluation globale des signes et des symptômes de dermatite atopique). Dans l'étude SOLO 1, 38 % des patients du groupe dupilumab recevant un traitement à chaque semaine et 37 % dans le groupe dupilumab recevant un traitement toutes les deux semaines ont démontré une amélioration de l'index IGA, comparativement à 10 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$).

Dans SOLO 2, les auteurs ont observé des résultats similaires, soit 36 % des patients des deux groupes dupilumab, comparativement à 8 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$). Comme issue secondaire, les auteurs ont évalué l'index EASI, échelle de gravité des signes et des symptômes de l'eczéma dont l'étendue varie entre 0 (très faible) et 72 (grave). Une réduction du score de 75 % ou plus est exprimée par l'index EASI-75. Dans l'étude, une plus grande proportion de patients avait atteint le niveau EASI-75 à 16 semaines ($p < 0,001$) dans les groupes dupilumab. Les auteurs rapportent aussi une différence significative pour tous les autres indicateurs cliniques évalués. L'effet secondaire le plus fréquent chez les patients sous dupilumab était la conjonctivite; les auteurs commentent cet effet sans toutefois spéculer sur le mécanisme d'action impliqué.

L'étude de Blauvelt et coll. (étude CHRONOS)¹⁰ avait pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme du traitement par dupilumab, combiné avec des corticostéroïdes topiques et des produits hydratants. Les sujets à l'étude ont reçu une dose initiale de 600 mg de dupilumab, suivie d'une dose de 300 mg soit chaque semaine, soit toutes les deux semaines, pendant 52 semaines au total. Après cette période, les patients ont été évalués pour un suivi additionnel de 12 semaines. Cette étude comportait deux issues primaires après 16 semaines, soit une réduction significative de l'index IGA et une proportion plus grande de patients ayant atteint le niveau EASI-75. À 16 semaines, 69 % des patients traités par dupilumab avec corti-

III Effets indésirables fréquents du dupilumab^{1,10,12}

	Dupilumab 600 mg initial, puis 300 mg q2sem (%)	Placébo (%)
Douleur au site d'injection	10	5
Conjonctivite	10	2
Blépharite	< 1	< 1
Céphalées	8	3
Herpès labial	4	2
Kératite	< 1	0
Prurit oculaire	1	< 1
Infections herpétiques	2	1
Nasopharyngite	32	26
Sécheresse oculaire	1	0

topiques avaient atteint le EASI-75, comparativement à 23 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$). D'ailleurs, tous les indicateurs évalués (EASI, IGA, NRS, SCORAD, prurit, DLQI) ont démontré une différence significative avec le traitement par placebo après 16 semaines; cet effet était maintenu jusqu'à 52 semaines. Fait intéressant dans cette étude : les auteurs ont observé un effet du dupilumab sur l'anxiété et l'humeur des patients selon l'index HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) à 16 et 52 semaines. Il faut par contre souligner que de la 16^e à la 52^e semaine la proportion de patients dans le groupe dupilumab qui avaient montré une amélioration du niveau de prurit plafonnait à 59 %. Cela laisse donc entendre qu'en pratique, une proportion non négligeable de patients pourrait rester insensible aux effets du dupilumab. Les auteurs ont constaté un profil d'innocuité très favorable après 52 semaines : les effets secondaires les plus fréquents se limitaient à la conjonctivite (déjà rapportée) et à la douleur au site d'injection.

L'étude de Beck et coll.¹¹ avait pour but de comparer l'efficacité du dupilumab en monothérapie et en association avec des produits topiques. Les patients étudiés dans le traitement en association avaient l'autorisation d'utiliser des corticostéroïdes topiques, soit l'acétate de méthylprednisolone 0,1 %, le furoate de mométasone 0,1 %,

Suivi et surveillance de la pharmacothérapie

Efficacité	Aux premiers renouvellements : ■ Suivi de la diminution des symptômes de dermatite atopique : prurit, érythème, diminution du nombre et de l'étendue des lésions, amélioration de la qualité de vie (p. ex., sommeil, humeur, estime de soi).
Innocuité	Apparition des effets secondaires les plus fréquents : ■ Douleur au site d'injection : recommander une rotation des sites ■ Céphalées ■ Nasopharyngite ■ Affections oculaires : conjonctivite, kératite, sécheresse oculaire ■ Infections de type herpétique ■ Orienter le patient vers son médecin en cas de réaction de type hypersensibilité ou de troubles oculaires persistants

Opinion d'un expert

La dermatite atopique (eczéma) peut présenter tout un défi thérapeutique. Les résultats des études sur le dupilumab, le premier agent biologique pour le traitement spécifique de la dermatite atopique modéré à sévère, nous présentent des résultats très intéressants. Il s'agit d'une avenue prometteuse pour certains de nos patients atteints de cette condition, chez qui les traitements actuels ont eu un succès limité.

Dr Deana Funaro,
dermatologue, Montréal, Québec.

ou le valérate de bétaméthasone 0,1 %, avec ou sans produits hydratants. De plus, l'utilisation d'inhibiteurs de la calcineurine ou de corticostéroïdes topiques plus faibles était permise seulement au visage, aux parties génitales et aux plis cutanés (c'est-à-dire aux coudes, aux aisselles et aux aines). L'issue primaire était une amélioration significative du score EASI. Or, après une période de quatre semaines en monothérapie, les auteurs rapportent une amélioration significative du score de la majorité des indicateurs évalués (soit EASI, IGA, NRS, et la surface corporelle) dans le groupe de traitement par dupilumab en comparaison avec le groupe placebo. De plus, à 12 semaines de traitement en monothérapie, 85 % des patients traités par dupilumab (contre 35 % dans le groupe placebo) ont montré une diminution de 50 % du score EASI ($P < 0,001$). Après quatre semaines de traitements en association, 100 %

IV Posologie et coût du traitement par dupilumab

Dose de départ	600 mg
Dose efficace	300 mg toutes les deux semaines
Dose maximale	Aucune définie
Administration	Sous-cutanée
Forme	Injectable
Couverture	En attente de recommandation par l'INESSS
Coût du traitement	37 000 \$US par an

Conseils aux patients

- Le dupilumab est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère.
- Il est disponible en seringues préremplies qui doivent être conservées au réfrigérateur (de 2 à 8 °C), mais qui peuvent rester à la température de la pièce (20 à 25 °C) pour un maximum de 14 jours.
- La dose initiale est habituellement de 600 mg, soit deux injections sous-cutanées de 300 mg chacune à des sites d'injection différents (soit abdomen, cuisses, avant-bras), suivies d'une injection de 300 mg toutes les deux semaines.
- Vous pouvez poursuivre l'application sur votre peau de crèmes ou d'onguents hydratants, à base de corticostéroïdes ou d'inhibiteurs de la calcineurine, en même temps que le traitement par dupilumab.
- Le dupilumab est généralement un traitement à moyen ou long terme. Les effets bénéfiques se font sentir dès la première semaine et, selon les études actuelles, ils peuvent persister au-delà de 52 semaines.
- Vous ne devez pas suivre le traitement par dupilumab si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. On ne connaît pas les effets du médicament sur le développement de l'enfant avant et après la naissance.
- Le dupilumab occasionne des effets indésirables légers. Les plus fréquents sont la conjonctivite, la nasopharyngite, les maux de tête et une douleur au site de l'injection.
- Vous devez consulter votre médecin si vous avez des troubles de la vision persistants; cela pourrait être relié à une conjonctivite ou à une kératite causée par le traitement par dupilumab.
- Toujours jeter toute seringue de dupilumab non utilisée. La solution ne contient pas d'agent de conservation et ne peut donc être réutilisée.
- Vous devez mentionner au médecin ou à tout autre professionnel de la santé que vous recevez un traitement par dupilumab avant de recevoir un vaccin. Certains types de vaccin pourraient ne pas être recommandés.

des patients traités par dupilumab et furoate de mométasone ou valérate de bétaméthasone (comparativement à 50 % dans le groupe placebo) avaient atteint le score EASI-50 (réduction du score de 50 % ou plus, $p = 0,002$). Par contre, dans le traite-

ment en combinaison, les auteurs n'ont pas pu observer une amélioration du pourcentage de la surface corporelle atteinte. Les auteurs concluent globalement que le dupilumab améliore rapidement les symptômes de la dermatite atopique lorsqu'utilisé seul ou en association avec un traitement par corticostéroïdes topiques, et que le traitement par dupilumab entraîne une diminution ou un abandon des produits topiques utilisés.

Cette étude suggère également que le dupilumab a un rôle à jouer dans l'amélioration des anomalies épidermiques typiques de la dermatite atopique. Néanmoins, notons que, dans cet essai clinique, il n'est pas clairement établi que l'effet observé se limite à la population à l'étude, composée principalement de jeunes sujets adultes de race caucasienne. De plus, les auteurs ont observé une plus grande fréquence des effets secondaires dans le groupe placebo, sans toutefois commenter sur ce point.

L'étude de Thaçi et coll.¹² visait à déterminer le régime posologique le plus efficace et avec le meilleur profil d'innocuité pour le dupilumab. Pour ce faire, les auteurs ont randomisé la cohorte de patients en groupes distincts recevant une dose de charge de dupilumab de 400 ou 600 mg, suivie de différentes doses en monothérapie (100, 200, ou 300 mg) à différentes fréquences d'administration (chaque semaine, toutes les deux semaines ou toutes les quatre semaines) (voir **tableau II**). L'issue primaire de cette étude était une amélioration significative du score EASI après 16 semaines. Les auteurs démontrent une amélioration persistante de tous les indicateurs cliniques durant 16 semaines (EASI, SCORAD, NRS et surface corporelle). Fait intéressant, ils ont également noté une amélioration de la qualité de vie des patients (index DLQI). De plus, peu d'effets secondaires ont été rapportés dans les groupes traités par dupilumab, les observations se limitant à la présence d'infections virales de type herpétique, de nasopharyngites, de céphalées, de conjonctivites et de douleurs au site d'injection. Par contre, alors que le devis de cet essai clinique visait à déterminer le régime posologique le plus efficace, aucune comparaison statistique n'a été effectuée entre les différentes posologies. De plus, les auteurs insistent sur l'efficacité comparable des régimes de dupilumab chaque semaine et toutes les deux semaines, alors que le régime toutes les quatre semaines semble tout aussi efficace et statistiquement significatif; ce dernier régime serait plus pratique pour les patients et surtout plus abordable. Notons également que les patients sous dupilumab avaient la permission de prendre des antihistaminiques ou des antibiotiques lors de la période d'étude; les auteurs n'ont pas quantifié la prise de ces médicaments ni l'effet possible sur les indicateurs cliniques à l'étude.

Les auteurs admettent que la population à l'étude comportait des caractéristiques démographiques très similaires à celles des autres études déjà publiées, soit de jeunes adultes dans la mi-trentaine, principalement de sexe masculin (52 % à 68 % des sujets); il devient donc difficile d'inférer quelque conclusion que ce soit quant aux effets du dupilumab sur des individus dont les caractéristiques diffèrent de la population à l'étude, notamment en pédiatrie ou en gériatrie. D'ailleurs, les auteurs affirment que leur étude ne fournit aucune information sur les effets du dupilumab dans la population pédiatrique.

Enfin, les auteurs reconnaissent que le traitement par dupilumab en pratique clinique est rarement utilisé en monothérapie, étant donné que les lignes directrices actuelles dans le traitement de la dermatite atopique recommandent l'utilisation et la combinaison d'agents topiques.

Effets indésirables

De manière générale, le profil d'innocuité du dupilumab est favorable. On remarque une similitude entre les effets secondaires déclarés lors des essais cliniques et ceux déclarés par le fabricant aux États-Unis.

Les effets secondaires les plus souvent observés sont les céphalées (8 % vs 3 % pour le placebo), la nasopharyngite (32 % vs 26 % pour le placebo), la conjonctivite, la kératite et la douleur au site d'injection. On a décelé une incidence légèrement plus élevée des infections de type herpétique (herpès labial; herpès simplex corporel et ophtalmique) chez les patients traités par dupilumab. Certains patients ont aussi déclaré de la sécheresse et du prurit oculaire.

On décrit aussi un risque d'incidence d'infection des voies respiratoires supérieures (10 %-14 % vs 10 % placebo), de sinusite (2 %-6 % vs 3 % pour le placebo), et de l'influenza (3 %-4 % vs 5 % pour le placebo). Les principaux effets indésirables sont présentés dans le **tableau III**.

Mise en garde et contre-indications

Mise en garde au sujet des troubles oculaires

Le fabricant a émis une mise en garde concernant les troubles oculaires chez les patients traités par dupilumab : si les symptômes de conjonctivite ou de kératite sont persistants ou récurrents, les patients sont invités à obtenir une assistance médicale pour un suivi plus étroit.

Mise en garde au sujet de l'asthme

L'effet du dupilumab sur les symptômes reliés à l'asthme n'a pas été suffisamment défini. Il est donc important de mentionner aux patients traités par ce médicament de ne pas cesser la pharmacothérapie destinée au traitement de l'asthme.

Mise en garde au sujet des infections parasitaires

Les patients atteints d'infection parasitaire connue causée par des helminthes ont été exclus des essais cliniques, car l'effet du dupilumab sur la réponse immunitaire face à ce type d'infection est inconnu.

Mise en garde au sujet des injections de vaccins

Le fabricant recommande d'éviter l'injection de vaccins vivants chez les patients traités par dupilumab.

Le dupilumab n'affecte pas la réponse immunitaire aux vaccins atténués, tel qu'observé chez des sujets vaccinés contre le tétanos (vaccin Tdap, Adacel^{MD}) et contre le méningocoque (vaccin Menomune^{MD}): à quatre semaines postvaccination, les sujets sous dupilumab ont montré des niveaux d'anticorps contre le tétanos et le polysaccharide du méningocoque similaires à ceux des sujets sous placebo.

Traitement chez les populations spéciales

Pédiatrie

Aucune étude n'a été publiée chez des patients de moins de 18 ans; néanmoins, ces études sont en cours chez des sujets de 6 à 18 ans (essai clinique #NCT02407756, aux États-Unis).

Grossesse et allaitement

Aucune étude n'a été réalisée dans cette population. Les immunoglobulines monoclonales humaines traversent le placenta et se retrouvent dans le lait maternel, ce qui laisse envisager une transmission possible vers le fœtus et le nouveau-né.

Gériatrie

Certains patients dans les essais cliniques étaient âgés de 65 et plus. Selon le fabricant, le nombre de patients de ce groupe d'âge reste insuffisant afin de déterminer si l'effet du dupilumab est différent de celui du groupe de patients plus jeunes déjà étudiés. Aucune recommandation particulière ni contre-indication n'ont été émises.

Interactions médicamenteuses

Le dupilumab, de par son action inhibitrice sur les cytokines, pourrait moduler l'expression et la fonction de certains membres de la famille des cytochromes P450. On recommande donc la vigilance quant à l'utilisation de médicaments à écart thérapeutique étroit (p. ex., warfarine) ou à concentration plasmatique ciblée (p. ex., cyclosporine). Aucun autre détail n'est fourni, et aucune étude n'a été publiée sur ce type d'interactions.

Le **tableau IV** illustre la posologie et le coût du traitement par dupilumab.

La dose de départ du dupilumab est de 600 mg; elle est suivie de doses de maintien de 300 mg toutes les deux semaines. Le dupilumab est administré à partir d'une seringue préremplie par voie sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut des bras.

Il est impératif pour le pharmacien d'accompagner le patient atteint de dermatite atopique lors de l'instauration d'un traitement par dupilumab¹⁴. Nous présentons un rappel des conseils à lui donner dans l'encadré « **Conseils aux patients** ».

Conclusion

La dermatite atopique est une affection cutanée présentant une variété de signes et de symptômes pour lesquels des thérapies systémiques ou topiques ont été utilisées au fil des ans. Ces thérapies sont parfois insuffisantes pour contrôler le prurit, les lésions et la fréquence des poussées. Le dupilumab offre une nouvelle approche qui cible la fonction de certains médiateurs de l'inflammation et accélère la maîtrise des symptômes. Il complète ainsi la panoplie des thérapies topiques à base de corticostéroïdes ou d'inhibiteurs de la calcineurine.

Il est toutefois important de mentionner que le coût élevé du médicament pourrait limiter son utilisation en pratique et relayer son rôle à une approche de dernier recours dans les choix de thérapies. Le dupilumab pourrait être réservé aux patients avec une atteinte modérée à sévère et dont la réponse aux thérapies topiques ou systémiques actuellement disponibles se révèle inadéquate ou réfractaire. ■

Références

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

1. Monographie Dupixent (dupilumab). Food and Drug Administration. Publiée en ligne, décembre 2017. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761055lbl.pdf
2. Santé Canada. Avis de conformité du dupilumab. Publié en ligne, décembre 2017. <https://health-products.canada.ca/noc-ac/switchlocale.do?lang=fr&url=t.info>

3. Sidbury R, Tom WL, Bergman JN, et coll. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Dec; 71(6): 1218-33.
4. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et coll. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Jul; 71(1): 116-32.
5. Silverberg, NB. Typical and atypical clinical appearance of atopic dermatitis. *Clinics in Dermatology* (2017) 35, 354-9.
6. Renert-Yuval, Y., Guttman-Yassky, E. Systemic therapies in atopic dermatitis: The pipeline. *Clinics in Dermatology* (2017) 35, 387-97.
7. **Gandhi NA, Bennett BL, Graham NMH, et coll. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nature Reviews Drug Discovery* (2016) 15, 35-50.**
8. Wenzel S, Castro M, Corren J, et coll. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β 2 agonist: A randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *The Lancet*. 2016 Jul 2; 388(10039): 31-44.
9. **Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et coll. SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016 Dec 15; 375(24): 2335-48.**
10. **Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et coll. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): A 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2017 Jun 10; 389(10086): 2287-303.**
11. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, et coll. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2014 Jul 10; 371(2): 130-9.
12. Thaçi D, Simpson EL, Beck LA, et coll. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: A randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *The Lancet*. 2016 Jan 2; 387(10013): 40-52.
13. de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, et coll. Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to ciclosporin A, or when this treatment is medically inadvisable: A placebo-controlled, randomized phase 3 clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol*. 2017 Nov 28.
14. Wong ITY, Tsuyuki RT, Cresswell-Melville A, et coll. Guidelines for the management of atopic dermatitis (eczema) for pharmacists. *Can Pharm J (Ott)*. 2017 May 30; 150(5): 285-97.

8. Lequel des énoncés suivants est vrai au sujet du dupilumab ?

- A. Le dupilumab est contre-indiqué chez les patients de plus de 65 ans.
- B. Le dupilumab présente une pharmacocinétique linéaire et prévisible.
- C. L'utilisation de produits topiques hydratants est contre-indiquée durant un traitement par dupilumab.
- D. Les femmes enceintes ou qui allaitent ne devraient pas recevoir de traitement par dupilumab.
- E. Les effets indésirables les plus fréquents du dupilumab sont la kératite et le prurit oculaire.

9. Concernant les effets du dupilumab lors des essais cliniques, lequel des énoncés suivants est faux ?

- A. Le régime d'injection du dupilumab toutes les deux semaines est tout aussi efficace que le régime hebdomadaire.
- B. Le traitement par dupilumab occasionne une amélioration de la qualité de vie des patients à 16 semaines de traitement.
- C. Le profil d'innocuité du dupilumab est très favorable et permet une utilisation à long terme.
- D. À quatre semaines de traitement en combinaison, tous les indicateurs cliniques sont améliorés chez les patients suivis.
- E. L'utilisation du dupilumab en association avec les corticostéroïdes topiques accélère la résolution des symptômes.

10. Concernant les conseils à remettre au patient sur l'utilisation du dupilumab, lequel des énoncés suivants est vrai ?

- A. En cas de troubles oculaires persistants ou récurrents lors du traitement par dupilumab, il vaut mieux consulter son médecin pour un suivi plus étroit.
- B. Le dupilumab est un produit biologique vendu en seringues préremplies, destinées à l'injection intramusculaire.
- C. Il faut cesser tout traitement topique dès le début du traitement par dupilumab afin de maximiser ses effets bénéfiques.
- D. Il conviendrait de recevoir le vaccin vivant contre le zona durant le traitement par dupilumab afin de prévenir des infections de type herpétique.

Consultez-le en édition numérique!

www.professionsante.ca/qp



Aussi en version tablette
www.professionsante.ca/tablette



Télécharger dans
l'App Store



DISPONIBLE SUR
Google Play



Québec Pharmacie

La référence en formation continue

ÉQUIPE ÉDITORIALE

DIRECTION

ÉDITRICE EXÉCUTIVE, GROUPE SANTÉ

Caroline Bélisle

cbelisle@ensembleiq.com

RÉDACTRICE EN CHEF

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

RÉDACTEUR EN CHEF ADJOINT

Christophe Augé, M. Sc., Ph. D.

DIRECTEUR ADJOINT DE LA RÉDACTION

Christian Leduc

DIRECTEUR ARTISTIQUE

Dino Peressini

CHEF DE PUPITRE WEB

Anne Hébert

COMITÉ DE RÉDACTION

À vos soins

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

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

Place aux questions

Sandra Bélanger, B. Pharm.

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

À votre service sans ordonnance

Nancy Desmarais, B. Pharm., diplôme de
2^e cycle en pharmacie communautaire

Julie Martineau, B. Pharm., diplôme de
2^e cycle en pharmacie communautaire

Les pages bleues

Sarah Girard, Pharm. D., M. Sc.

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

Avez-vous entendu parler de...

Mathieu Tremblay, Pharm. D., Ph. D.

Pharmacovigilance

Vicky Gélinas, B. Pharm., M. Sc.

Intervenir

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

PUBLICITÉ

DIRECTEURS DE COMPTES
MONTRÉAL

Pauline Shanks

pshanks@ensembleiq.com

Nancy Dumont

ndumont@ensembleiq.com

DIRECTEURS DE COMPTES
TORONTO

Norman Cook

ncook@ensembleiq.com

Marty Rissin

mrissin@ensembleiq.com

Scott Tweed

stweed@ensembleiq.com

DIRECTEUR, SERVICES DE PRODUCTION
ET CONCEPTION

Derek Estey

GESTIONNAIRE DE LA PRODUCTION

Lisette Pronovost

DIRIGEANTS ENSEMBLEIQ

PRÉSIDENT EXÉCUTIF

Alan Glass

DIRECTEUR DE L'EXPLOITATION
ET DIRECTEUR DE LA MARQUE

Richard Rivera

DIRECTEUR DU DÉVELOPPEMENT
COMMERCIAL

Korry Stagnito

PRÉSIDENTE, ENSEMBLEIQ
CANADA

Jennifer Litterick

PRÉSIDENT DES SOLUTIONS
D'ENTREPRISE ET DIRECTEUR
FINANCIER

Ned Bardic

DIRECTEUR DU NUMÉRIQUE

Joel Hughes

DIRECTRICE DES RESSOURCES
HUMAINES

Jennifer Turner

PRÉSIDENT, DIRECTEUR EXÉCUTIF
P2PI

Mike McMahon

SERVICE DE GESTION DES ABONNEMENTS

1425, boul. René-Lévesque Ouest, local 202, Montréal (Québec) H3G 1T7

Pour nous joindre : 1 844 694-4422. Téléc. : 1 844 815-0700

quebecpharmacie@professionsante.ca

Québec Pharmacie est diffusée 8 fois l'an.

Dépôt légal : Bibliothèque nationale du Québec,
Bibliothèque nationale du Canada ISSN 0826-9874.
Toutes les annonces de produits pharmaceutiques sur ordonnance ont été
approuvées par le Conseil consultatif de publicité pharmaceutique.





Québec Pharmacie

*vous remercie et
vous donne rendez-vous pour
le numéro d'avril 2018.*

N'hésitez pas à exprimer votre opinion !



cleduc@ensembleiq.com