

R **Lancora**^{MC}
Ivabradine

Ajoutez LANCORA^{MC}
à son plan de traitement

Chez des patients dont la fréquence cardiaque initiale au repos était ≥ 77 bpm :

Supériorité démontrée par rapport au placebo dans la réduction du risque de survenue du critère principal combiné associant la mortalité cardiovasculaire et l'hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque dans l'analyse de sous-groupe de l'étude SHIFT (27,4 % vs 34,2 %; RRI : 0,75 [IC à 95 % : de 0,67 à 0,85], $p < 0,0001$)*,¹

Bien que **les deux composants du critère combiné** aient contribué à **l'effet bénéfique** observé dans ce sous-groupe, l'hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque demeure le composant le plus important¹.

LANCORA^{MC} (ivabradine) est indiqué dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche diminuée (≤ 35 %) chez les patients adultes de classe NYHA II ou III en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque au repos est ≥ 77 battements par minute, en vue de réduire l'incidence de la mortalité cardiovasculaire et des hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque. LANCORA^{MC} doit être administré en association aux traitements standards de l'insuffisance cardiaque.

Usage clinique :

Personnes âgées : Risque accru de bradycardie chez les patients âgés de 75 ans et plus, traités à une dose initiale de 5 mg 2 fois par jour; une dose initiale plus faible est recommandée.

Enfants et adolescents : L'innocuité et l'efficacité n'ayant pas été établies, l'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée.

bpm : battements par minute; IC : intervalle de confiance; NYHA : New York Heart Association; RRI : rapport des risques instantanés

* Analyse de sous-groupe de l'étude SHIFT, étude de phase III en double-aveugle contrôlée *versus* placebo et randomisée, menée auprès de 6505 patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique. Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir un placebo ou LANCORA^{MC} à une dose initiale de 5 mg 2 fois par jour, augmentée jusqu'à 7,5 mg 2 fois par jour ou diminuée à 2,5 mg 2 fois par jour, en fonction de la fréquence cardiaque. La sous-étude a porté sur les résultats des patients dont la fréquence cardiaque médiane initiale était de 77 bpm ($n = 3357$), avec un suivi médian de 22,5 mois. Le critère principal était un critère combiné associant la mortalité cardiovasculaire et l'hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque.

Contre-indications :

- Patients qui présentent une hypersensibilité à LANCORA^{MC}, ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant
- Fréquence cardiaque au repos inférieure à 70 battements par minute avant le traitement
- Insuffisance cardiaque instable ou aiguë
- Patients présentant un allongement existant de l'intervalle QT (p. ex., syndrome du QT long congénital)
- Choc cardiogénique
- Infarctus aigu du myocarde
- Hypotension sévère (< 90/50 mm Hg)
- Insuffisance hépatique sévère
- Maladie du sinus
- Bloc sino-auriculaire
- Bloc auriculoventriculaire du troisième degré
- Dépendance à un stimulateur cardiaque (fréquence cardiaque exclusivement imposée par le stimulateur)
- Emploi concomitant d'un inhibiteur puissant du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)
- Emploi concomitant de vérapamil ou de diltiazem, inhibiteurs modérés du CYP3A4 ayant des propriétés réduisant la fréquence cardiaque
- Grossesse, allaitement et femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyens de contraception appropriés
- Patients atteints de problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, de malabsorption du glucose-galactose ou de déficit en lactase de Lapp, car LANCORA^{MC} contient du lactose

Mises en garde et précautions pertinentes :

- Il n'est pas indiqué pour le traitement des patients présentant une maladie coronarienne stable, étant donné que les études cliniques n'ont pas réussi à démontrer de bénéfice clinique chez ces patients.
- Le médecin traitant doit tout mettre en œuvre pour atteindre les doses cibles de bêta-bloquants recommandées par les lignes directrices avant d'entreprendre un traitement par LANCORA^{MC}. Si la fréquence cardiaque au repos demeure élevée (c.-à-d. ≥ 77 battements par minute [bpm]), on peut envisager le traitement par LANCORA^{MC}.
- L'emploi concomitant d'un inducteur du CYP3A4 peut diminuer l'exposition à LANCORA^{MC}. Par conséquent, en cas d'interruption du traitement par l'inducteur du CYP3A4, une surveillance étroite de la fréquence cardiaque est recommandée.
- Des mesures répétées de la fréquence cardiaque, un électrocardiogramme (ECG) ou une surveillance ambulatoire sur 24 heures doivent être effectués à au moins trois différentes visites pour déterminer précisément la fréquence cardiaque du patient au repos avant d'instaurer le traitement par LANCORA^{MC} ou de modifier la dose.
- Son utilisation n'est pas recommandée chez les patients atteints de sténose aortique.
- Il n'est pas efficace dans le traitement ou la prévention des arythmies cardiaques.
- Chez les patients qui ont des antécédents de troubles de la conduction, ou chez d'autres patients pour qui la bradycardie pourrait provoquer une atteinte hémodynamique, il est recommandé d'utiliser une dose initiale plus faible de LANCORA^{MC}.
- L'emploi de LANCORA^{MC} chez les patients présentant un bloc auriculoventriculaire du deuxième degré n'a pas fait l'objet d'études. L'emploi de LANCORA^{MC} doit donc être évité chez ces patients.
- Chez les patients traités par LANCORA^{MC}, le risque de fibrillation auriculaire est accru. Si une fibrillation auriculaire se manifeste, cesser le traitement par LANCORA^{MC}.
- On doit éviter l'emploi concomitant de LANCORA^{MC} et d'amiodarone. S'il est jugé nécessaire d'administrer cette association médicamenteuse, on doit surveiller étroitement la fonction cardiaque.
- On doit arrêter le traitement par LANCORA^{MC} si un dysfonctionnement du nœud sinusal survient.

- On doit surveiller attentivement les patients présentant des troubles de la conduction intraventriculaire (bloc de branche gauche, bloc de branche droit) ou un asynchronisme ventriculaire. Cesser le traitement par LANCORA^{MC} si un bloc auriculoventriculaire du troisième degré se manifeste.
- Si, au cours du traitement, la fréquence cardiaque au repos descend en dessous de 50 battements par minute ou si le patient présente des symptômes liés à la bradycardie (p. ex., étourdissements, fatigue ou hypotension), la posologie doit être réduite ou le traitement arrêté.
- L'utilisation concomitante de LANCORA^{MC} et d'autres médicaments qui abaissent la fréquence cardiaque peut entraîner une bradycardie excessive en raison de l'addition des effets. La surveillance de la fréquence cardiaque est recommandée.
- La prudence s'impose et la surveillance étroite de la fréquence cardiaque est recommandée chez les patients présentant une hypokaliémie.
- L'utilisation de LANCORA^{MC} chez les patients à risque d'allongement de l'intervalle QT doit être évitée. Si l'utilisation concomitante de traitements allongeant l'intervalle QT est jugée nécessaire, une surveillance cardiaque attentive (ECG à 12 dérivations) est requise. Selon les résultats de l'ECG, il pourrait être nécessaire de diminuer la dose ou d'arrêter le traitement. Le traitement par LANCORA^{MC} doit être arrêté en cas d'arythmie cardiaque sévère.
- On doit faire preuve de prudence et surveiller attentivement la fonction cardiaque chez les patients porteurs d'un appareil cardiaque.
- L'insuffisance cardiaque doit être stabilisée avant d'envisager le traitement par LANCORA^{MC}.
- LANCORA^{MC} doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'hypotension.
- Chez les patients hypertendus, on recommande de surveiller fréquemment la pression artérielle et de réévaluer régulièrement les traitements antihypertensifs.
- L'emploi de LANCORA^{MC} n'est pas recommandé dans les suites immédiates d'un accident vasculaire cérébral ou d'un accident ischémique transitoire.
- Des troubles visuels, notamment des phénomènes lumineux (phosphènes) et une vision trouble, ont fréquemment été rapportés chez les patients traités par LANCORA^{MC}. L'arrêt du traitement doit être envisagé s'il survient une détérioration inattendue de la fonction visuelle. Il faut faire preuve de prudence chez les patients présentant une rétinite pigmentaire.
- Depuis la commercialisation du produit, des cas d'altération de l'aptitude à conduire et à faire fonctionner des machines en raison de troubles visuels, principalement de type phosphènes, ont été signalés. Par conséquent, on doit tenir compte de la survenue possible de phénomènes lumineux lorsque les patients conduisent un véhicule ou font fonctionner des machines dans les situations où des variations soudaines de l'intensité lumineuse peuvent se produire, en particulier lors de la conduite de nuit.
- Il faut faire preuve de prudence lors de l'utilisation de LANCORA^{MC} chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée.
- Il faut faire preuve de prudence lors de l'utilisation de LANCORA^{MC} chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 15 mL/min).

Pour de plus amples renseignements :

Consultez la monographie de produit au <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp> pour obtenir de plus amples renseignements sur les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et la posologie qui n'ont pas été abordés dans le présent document. La monographie de produit peut également être obtenue par téléphone au 1-800-363-6093.

Veuillez visiter le www.servier.ca/references/Lancora_FR.pdf pour obtenir les paramètres de l'étude et la liste des références.

 **Lancora**^{MC}
Ivabradine



SERVIER CANADA INC.

235, boulevard Armand-Frappier, Laval (Québec) H7V 4A7
www.servier.ca | 1-888-902-9700

© 2018 Servier Canada inc.
LANCORA^{MC} est une marque de commerce de Servier Canada inc.





Québec
Pharmacie

La référence en formation continue

Mai 2018 | vol. 65 | n° 4

Dysthyroïdies, grossesse et post-partum



L'utilisation des
sécrétagogues et insuffisance
rénale chronique

L'enzalutamide interagit-il
avec les antiplaquettaires ?

L'ivabradine

3 HRES DE FC

N° d'accréditation de l'OPQ: 2021

eCortex~~x~~.ca

Éditorial

Notre tour de Babel

À vos soins

L'utilisation des
sécrétagogues
en insuffisance
rénale chronique

Place aux questions

L'enzalutamide
(Xtandi^{MD})
interagit-il avec les
antiplaquettaires ?



Les pages bleues

Traitement des
dysthyroïdies
durant la grossesse
et le post-partum

Avez-vous entendu parle de...

L'ivabradine
(Lancora^{MD})

QUESTIONS DE



répondez sur
eCortex

Depuis le 1^{er} avril,
la formation continue est obligatoire
pour les pharmaciens du Québec.

TROUVEZ VOTRE FORCE INTÉRIEURE.



SUBARU

Confiance et évolution

La technologie Subaru fait toute la réputation de la marque. C'est elle qui vous offre cette sensation unique de conduite que l'on ne retrouve nulle part ailleurs. Grâce à sa technologie de pointe, Subaru hausse les standards de performance de ses véhicules, augmente votre confort et votre sécurité, tout en apportant plaisir et tranquillité à chacun des passagers.



IMPREZA 2018

2018 IIHS TOP SAFETY PICK+
AVEC SYSTÈME EYESIGHT® ET PHARES SPÉCIFIQUES
EN OPTION



LEGACY 2018

2018 IIHS TOP SAFETY PICK+
AVEC SYSTÈME EYESIGHT® ET PHARES SPÉCIFIQUES
EN OPTION

OUTBACK 2018

2018 IIHS TOP SAFETY PICK+
AVEC SYSTÈME EYESIGHT® ET PHARES SPÉCIFIQUES
EN OPTION, CONSTRUITS APRÈS SEPTEMBRE 2017



CROSSTREK 2018

2018 IIHS TOP SAFETY PICK
AVEC SYSTÈME EYESIGHT® ET PHARES SPÉCIFIQUES
EN OPTION, CONSTRUITS APRÈS OCTOBRE 2017



FORESTER 2018

2018 IIHS TOP SAFETY PICK
AVEC SYSTÈME EYESIGHT® ET PHARES SPÉCIFIQUES
EN OPTION



SUBARU
MEILLEURE VALEUR DE REVENTE
PARMI TOUTES LES MARQUES
GRAND PUBLIC
4 ANNÉES CONSÉCUTIVES

De tous les points de vue,
Subaru est le choix le plus judicieux.

 fleet.subaru.ca ou appelez au **1 877 293-7272**



Notre tour de Babel

La tour de Babel est un mythe, issu de la Genèse, qui raconte l'histoire d'hommes parlant initialement tous la même langue et qui désiraient construire une tour aussi haute que possible pour atteindre Dieu. Comme l'orgueil était la source de motivation de cette construction, Dieu a donné un langage différent à chacun de ceux qui élevait la tour. Alors, les hommes ne se comprenant plus, la construction fut cessée, et la tour s'effondra. La tour de Babel est un endroit où règnent le bruit et la confusion, et où les gens ne se comprennent pas.

À six mois des élections provinciales, nos politiciens agissent en politiciens. Le budget dévoilé saupoudre les investissements, comme on le fait avec du sucre à glacer sur des crêpes. Ils mettent en évidence leurs prétendues réalisations des dernières années en occultant carrément les effets pervers de l'austérité imposée au début du mandat du gouvernement actuel.

Au Québec, nous avons notre propre tour de Babel : les mégastructures des CISSS et des CIUSSS avec, à leur sommet, le ministère de la Santé et des Services sociaux, ou plutôt le ministre de la Santé. Contrairement à la tour de Babel, les plans ont été imposés du haut vers le bas. Par contre, la confusion et la désorganisation demeurent les mêmes. Mais, encore plus important, peu d'employés ont confiance en cette structure et en sa capacité à répondre au besoin commun de la population québécoise.

En effet, ce gouvernement n'a pas suscité la mobilisation de ses employés et des autres acteurs du réseau en faveur d'objectifs communs afin de réaliser la meilleure construction possible. Il a plutôt toléré l'implantation d'une culture malsaine, flirtant entre l'irrespect et l'intimidation, initiée par Monsieur Barrette, camouflée par ce dernier sous le couvert de la joute politique. Peut-être a-t-il su améliorer l'accessibilité aux médecins de famille ? Mais en écorchant au passage ces omnipraticiens avec des qualificatifs peu reluisants. Souvenons-nous également de ses propos envers la classe politique, en particulier envers Diane Lamarre, représentante de l'Opposition officielle en matière de santé. Pareillement, de ses propos sur la normalité de

l'épuisement professionnel en période de changement, notamment chez les infirmières. Et que dire de l'ajustement salarial des pharmaciens d'établissement, et des montants toujours pas versés trois ans après la conclusion de l'entente? C'est pour bientôt, nous dit-on. Finalement, en sabrant dans les programmes sociaux et communautaires, en désinvestissant dans l'éducation, ce gouvernement a mis en péril la santé populationnelle. Il a oublié que les déterminants les plus importants en santé ne sont pas médicaux, mais bien sociaux. On pourra toujours se rabattre sur le sucre en poudre...

Plus près de nous, il n'a pas su respecter l'entente avec l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires sur les allocations professionnelles. Il a ignoré les suggestions des différentes instances dans le dossier des appels d'offres. En réalisant des économies sur le dos des pharmaciens, si peu importantes par rapport à l'imposant budget de l'État, il est venu fragiliser une profession, tout en brisant l'élan professionnel que permet la loi 41. En contraignant les pharmaciens communautaires à détailler davantage leurs factures, il leur a imposé une transparence sans égal, à des années-lumière de celle que la population obtient de lui. Il a donné, par la loi 92, des armes aux assureurs afin qu'ils interviennent indirectement dans la liberté du patient de choisir son pharmacien. Par contre, bien peu a été fait pour régler l'épineux problème des médicaments coûteux qui sont responsables de la majeure partie de la croissance des dépenses de médicaments. Bref, il n'a pas su s'attaquer aux vrais enjeux. Il n'a jamais su reconnaître la contribution de la valeur inestimable des pharmaciens au système de santé actuel.

Non, ce gouvernement n'a pas agi de façon responsable. Pourtant, on aurait bien besoin d'un leader extrêmement compétent, libre de tout conflit d'intérêts, car bâtir un réseau efficace est un enjeu titanesque. On ne peut y arriver qu'en motivant l'ensemble des troupes à travailler ensemble dans la même direction.

Mais tant et aussi longtemps que la santé demeurera un enjeu politique plutôt que social, je ne crois pas que les décisions se prendront en mettant de l'avant le bien-être commun plutôt que les intérêts politiques. En espérant que le prochain gouvernement fera la démonstration que l'échec de la tour de Babel peut servir d'enseignement. ■

NOUVEAU

MAINTENANT OFFERT AU CANADA



VOICI

ZEMPIC[®]

***une nouvelle option de traitement
par agoniste du récepteur du GLP-1 à
administrer une fois par semaine pour
le diabète de type 2***

Ozempic[®] est indiqué pour une administration une fois par semaine dans le traitement des adultes diabétiques de type 2 afin d'améliorer la régulation glycémique, en association avec¹ :

- un régime alimentaire et l'exercice chez les patients à qui la metformine ne convient pas en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance
- la metformine et une sulfonylurée, quand un régime alimentaire et l'exercice plus une bithérapie avec la metformine et une sulfonylurée n'ont pas contrôlé adéquatement la glycémie
- la metformine et une sulfonylurée, quand un régime alimentaire et l'exercice plus une bithérapie avec la metformine et une sulfonylurée n'ont pas contrôlé adéquatement la glycémie
- une insuline basale et la metformine, quand un régime alimentaire et l'exercice plus l'insuline basale avec la metformine n'ont pas contrôlé adéquatement la glycémie

Veuillez consulter la monographie de produit à OzempicPM-F.ca pour obtenir de plus amples renseignements sur les contre-indications, les mises en garde et précautions, les conditions d'usage clinique, les réactions indésirables, les interactions médicamenteuses et la posologie, qui n'ont pas été mentionnés dans cette publicité.

Vous pouvez aussi obtenir la monographie de produit en composant le 1-800-465-4334.

GLP-1 : glucagon-like peptide-1.

Référence :

1. Ozempic[®], monographie de produit. Novo Nordisk Canada Inc., 2018.



Toutes les marques de commerce appartiennent à Novo Nordisk A/S et sont utilisées sous licence par Novo Nordisk Canada Inc.
Novo Nordisk Canada Inc., tél. : 905-629-4222 ou 1-800-465-4334. www.novonordisk.ca
© Novo Nordisk Canada Inc. CA/SM/0118/0020F



Pr OZEMPIC[®]
séماغلوتيد injection

Texte rédigé par **Venessa Doyon-Kemp**, B. Sc., Pharm. D., Uniprix André Gosselin, La Prairie, et **Vanessa Naïmi**, B. Sc., Pharm. D., Pharmaprix David Banon et Sarah Ettedgui, Côte-St-Luc.

Révision : Isabelle Tremblay, B. Pharm., MBA, GMF Cyriac, Jonquière, pharmacienne consultante.

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

Texte original soumis le 10 mars 2018.

Texte final remis le 3 avril 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'utilisation des hypoglycémiants en insuffisance rénale chronique

Introduction

Une hypoglycémie se définit comme une glycémie inférieure à 4 mmol/L. Ce phénomène se manifeste notamment par une multitude de signes et symptômes qui dépendent de la gravité de l'hypoglycémie (**tableau 1**). Plusieurs facteurs peuvent prédisposer les patients diabétiques à l'hypoglycémie, comme la consommation d'alcool à jeun, l'omission des repas ou l'activité physique¹. De par leur mécanisme d'action, certains médicaments antidiabétiques peuvent eux aussi causer des hypoglycémies. Parmi ces médicaments, les sécrétagogues d'insuline, l'insuline et ses



Objectifs d'apprentissage

1. Évaluer le risque hypoglycémique augmenté chez les insuffisants rénaux.
2. Comprendre les altérations de la pharmacocinétique des sécrétagogues en insuffisance rénale chronique (IRC).
3. Identifier les options de traitement appropriées du diabète de type 2 chez les patients avec une IRC.



Cas clinique 1/1

Une patiente de 79 ans connue pour un diabète de type 2 se présente au comptoir de consultation de votre pharmacie. Elle est inquiète, car elle a enregistré plusieurs épisodes d'hypoglycémie dans son carnet personnel durant le dernier mois. En consultant ce carnet, vous constatez qu'effectivement elle a subi environ un épisode d'hypoglycémie par semaine. Vous la questionnez davantage. Elle vous confie qu'elle est en deuil. Son mari est décédé le mois dernier et, depuis, elle mange peu, et de façon erratique. Elle veut savoir si vous avez une solution à lui proposer.

Dossier patient

- Metformine 500 mg 1 co bid
- Gliclazide MR 30 mg 1 co po die
- Calcium 500 mg 1 co po die
- D-Tabs 10,000 UI 1 co po 1/sem
- Vitamine B12 1200 mcg 1 co po die
- Atorvastatine 20 mg 1 co po die
- Périndopril 4 mg 1 co po die

Selon le DSQ

Clairance à la créatinine calculée selon Cockcroft-Gault :

- $ClCr = 49 \text{ mL/min}$ (2017/12/15)
- $ClCr = 54 \text{ mL/min}$ (2016/11/12)

analogues sont les plus susceptibles d'entraîner une baisse de la glycémie¹. Par ailleurs, le risque d'hypoglycémie augmente significativement avec l'âge². Les personnes âgées ou celles avec des hypoglycémies répétées sont moins sensibles aux symptômes adrénergiques d'hypoglycémie, tels que les sueurs froides, les tremblements et les palpitations¹. La prise de bêtabloqueurs peut également masquer les signes et symptômes (sauf la sudation et les étourdissements), certains patients reconnaissent donc tardivement leur hypoglycémie. Ce délai aggrave l'hypoglycémie, causant ainsi des symptômes neuroglycopéniques inquiétants, tels que des troubles de la concentration et de la vision¹. Les hypoglycémies chez les patients souffrant d'un diabète de type 2, quoique rarement fatales, sont plus souvent associées à certaines complications chez les personnes âgées. En particulier, une augmentation du risque de chutes, de fractures et d'arythmies cardiaques est notée³. Les cibles glycémiques et d'HbA1c dans cette population doivent donc être adaptées selon plusieurs facteurs, dont la présence de comorbidités et la fragilité clinique⁴. Par exemple, une HbA1c de

I Signes et symptômes d'hypoglycémie⁵

Hypoglycémies légères (adrénergiques)	Hypoglycémies modérées (neuroglycopéniques)	Hypoglycémies sévères (neuroglycopéniques)
Tremblements	Difficultés de concentration	Perte de connaissance
Anxiété	Céphalées	Convulsions
Sueurs froides	Confusion	Coma
Palpitations	Vertiges	
Faim	Changements de vision et d'élocution	
Nausées	Changements d'humeur	

7,1 % à 8,5 % plutôt que de 6 % à 7 % serait appropriée chez un patient souffrant de désensibilisation aux hypoglycémies⁴.

Le traitement du diabète se complique davantage dans le contexte d'une IRC. La diminution de la fonction rénale provoque plusieurs changements physiologiques qui favorisent l'état hypoglycémique : élimination réduite de l'insuline par les reins (lorsque la ClCr est inférieure à 20 mL/min), baisse de la libération du glucose rénal et déclin du métabolisme hépatique de l'insuline². L'accumulation de métabolites actifs et la prolongation de la demi-vie des médicaments sont aussi des conséquences de la dysfonction rénale. Ces altérations peuvent grandement influencer sur la pharmacocinétique des médicaments et ainsi augmenter leur potentiel hypoglycémiant. Des études rapportent près de 10,7 épisodes d'hypoglycémie par 100 patients/mois chez les insuffisants rénaux traités pour le diabète de type 2, comparativement à 5,3 épisodes chez les patients sans néphropathie². Les hypoglycémies présentent donc un défi important en matière de traitement efficace du diabète chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, d'où la nécessité d'une analyse approfondie de l'usage des sécrétagogues en insuffisance rénale.

Discussion

Plus de 20 % des patients sous sécrétagogues éprouvent des épisodes d'hypoglycémie, dont 0,5 % sont considérés comme sévères⁶. Ce risque augmente de façon significative dans le contexte de l'insuffisance rénale.

Les sécrétagogues, comme les sulfonylurées et les méglitinides, activent les cellules bêta du pancréas pour stimuler la sécrétion d'insuline endogène. Dans le groupe des

sulfonylurées, on trouve plus communément les agents de deuxième génération, dont le glyburide (Diabéta^{MD}), le gliclazide (Diamicron^{MD}) et le glimépiride (Amaryl^{MD}). Les sulfonylurées de deuxième génération ont longtemps figuré dans les premières lignes de traitement du diabète de type 2, après la metformine. Elles sont peu dispendieuses et peuvent réduire l'HbA1c de 1,0 % à 1,5 % en monothérapie⁷. Ainsi, en raison de son rapport coût-efficacité et des critères de remboursement des médicaments par le Régime public d'assurance médicaments du Québec (RPAMQ), l'utilisation des sulfonylurées en deuxième ligne de traitement au Québec s'impose. Toutefois, malgré leur efficacité, elles ont un profil d'effets indésirables qui peut limiter leur utilisation : hypoglycémies, prise de poids (2 à 5 kg) et symptômes gastro-intestinaux, tous proportionnels à la dose. Les sulfonylurées demeurent les agents hypoglycémisants oraux qui ont l'incidence d'hypoglycémies la plus élevée¹.

Les sulfonylurées sont métabolisées par le foie en métabolites inactifs et actifs, et excrétées majoritairement par les reins. En IRC, les sulfonylurées de première génération (chlorpropamide, tolbutamide) sont à éviter compte tenu de leur longue demi-vie et de leur risque élevé d'hypoglycémie. Les agents de deuxième génération sont donc plutôt préconisés dans ce contexte.

Le glyburide, avec une demi-vie de 10 heures, est métabolisé en deux métabolites actifs, d'où une incidence marquée d'hypoglycémie avec une ClCr < 60 mL/min². Le remplacement par un autre agent est donc fortement suggéré à ce stade². Néanmoins, une réduction de la dose est possible entre 30-50 mL/min, mais une surveillance accrue de la glycémie est nécessaire⁸.

Le glimépiride, malgré sa courte demi-vie de cinq heures, est métabolisé en deux métabolites actifs avec effet hypoglycémiant. Certaines sources conseillent de réduire la dose à partir d'une ClCr de 30 mL/min et d'éviter son usage à partir d'une ClCr < 15 mL/min⁸.

Le gliclazide produit des métabolites inactifs, par conséquent, son risque hypoglycémique est relativement faible au-delà d'une ClCr de 30 mL/min⁸. Malgré un manque de données, certains experts considèrent que son usage à une dose réduite pourrait être approprié avec une ClCr entre 15-30 mL/min⁸. Le gliclazide à longue durée d'action semble démontrer une efficacité semblable à celle du gliclazide à libération immédiate ainsi qu'une incidence d'hypoglycémies comparable⁴. En somme, chez le patient qui voit sa fonction rénale diminuer, l'utilisation du gliclazide, à courte ou à longue durée d'action, doit être préconisée. Depuis qu'il est remboursé par le RPAMQ sans codification, son usage est facilité pour tous les patients à risque augmenté d'hypoglycémies, dont les insuffisants rénaux. Dans le cas d'une IRC

sévère avec ClCr <15 mL/min, le remplacement du gliclazide par un autre agent antidiabétique est suggéré⁴.

Le groupe des méglitinides n'a qu'un seul représentant au Canada, soit le répaglinide (GlucNorm^{MD}). Ayant une courte demi-vie et durée d'action⁹, le répaglinide réduit surtout la glycémie postprandiale. Il doit être pris juste avant les repas; il est donc idéal chez les patients avec des heures de repas variables. Le répaglinide réduit l'HbA1c de 0,1 % à 2,1 %¹⁰ et a un profil d'effets indésirables semblable à celui des sulfonylurées, quoique moins prononcé. Étant donné sa courte demi-vie, le répaglinide est un bon choix en IRC. Il est métabolisé par le foie en métabolites inactifs, majoritairement évacués par la bile puis excrétés dans les selles⁸. Le répaglinide est donc un agent de choix en insuffisance rénale sévère. Par contre, avec une ClCr < 40 mL/min, il est suggéré de l'instaurer à la plus petite dose et de titrer graduellement⁹. Il est aussi conseillé d'omettre la dose si le patient saute un repas⁹.

Autres options de traitement

Parmi les autres molécules de l'arsenal thérapeutique contre le diabète, on retrouve les mimétiques de l'incrétine, soit les inhibiteurs de la DPP-4 (glitpines) et les agonistes du GLP-1 (exénatide, liraglutide, etc.). Ces agents sont efficaces et ne causent pas d'hypoglycémies en monothérapie, car la libération des incrétines est gluco-dépendante. Un patient à jeun ne court donc aucun risque d'avoir un épisode hypoglycémique si les mimétiques de l'incrétine ne sont pas utilisés avec des sécrétagogues ou des analogues d'insuline. La sitagliptine (Januvia^{MD}), la saxagliptine (Onglyza^{MD}) et l'alogliptine (Nesina^{MD}) sont surtout éliminées par les reins et doivent donc être ajustées à partir d'une ClCr de 50 mL/min, selon les recommandations du fabricant¹¹. La linagliptine (Trajenta^{MD}) est le seul inhibiteur de la DPP-4 à être éliminé par la voie entéro-hépatique et n'a donc besoin d'aucun ajustement en insuffisance rénale.

Contrairement aux inhibiteurs de la DPP-4, les agonistes du GLP-1 ne sont pas des agents de premier choix en IRC. Les vomissements et diarrhées occasionnés par les agonistes du GLP-1 limitent leur utilisation en IRC étant donné le risque augmenté de déshydratation chez ces patients⁸. De plus, l'exénatide (Byetta^{MD} et Bydureon^{MD}) est contre-indiqué à partir de 30 mL/min, des cas d'insuffisance rénale aiguë ayant été rapportés². Le liraglutide (Victoza^{MD}), le dulaglutide (Trulicity^{MD}) et le sémaglutide (Ozempic^{MD}) ne nécessitent aucun ajustement posologique à aucun des stades d'IRC, mais ils sont déconseillés en IRC terminale en raison d'un manque d'études^{12,13,14}. Malgré tout, il faut faire preuve de prudence lors de leur instauration et en cas d'augmentation de la dose vu le risque de détérioration de la fonction rénale lié à la déshydratation^{12,13,14}.

S

- Mme SE est en deuil. Elle n'a pas d'appétit et mange surtout le soir.
- Elle dit avoir parfois une difficulté soudaine à se concentrer l'après-midi. Dit aussi ne pas toujours ressentir les symptômes d'hypoglycémie, ce qui provoque chez elle beaucoup d'anxiété.

Échantillonnage de valeurs collectées par la patiente

Date	Petit-déjeuner	Dîner	Souper	Coucher
2018/03/22	5,3 mmol/L avant repas		3,6 mmol/L avant repas	6,9 mmol/L
2018/03/15	5,5 mmol/L avant repas		7,3 mmol/L après repas	
2018/03/14		3,4 mmol/L avant repas	4,5 mmol/L avant repas	7,3 mmol/L
2018/03/10	5,1 mmol/L avant repas		4,8 mmol/L avant repas	
2018/03/09	3,5 mmol/L avant repas	5,9 mmol/L avant repas		7,1 mmol/L

O

- Femme de 79 ans, vit seule, autonome dans ses AVQ et AVD.
- Patiente avec insuffisance rénale chronique : ClCr = 49 mL/min (2017/12/15), 54 (2016/11/12).
- Diabétique depuis plus de 10 ans. HbA1c : 7,9 %, glycémies préprandiales moyennes : ~ 5 mmol/L, glycémies postprandiales moyennes : ~7 mmol/L.
- Glycémies : ~ 3,5 mmol/L environ 1 fois par semaine depuis 1 mois.
- Cibles visées par MD : HbA1c < 8,5 %, glycémies préprandiales : 5-10 mmol/L.
- Médicaments liés au diabète : metformine 500 mg BID et gliclazide MR 30 mg die.
- Assurance : RPAMQ.

A

Plusieurs facteurs peuvent contribuer aux hypoglycémies de Mme SE : une alimentation irrégulière, une fonction rénale diminuée et la prise d'une sulfonurée. Avec une ClCr au-delà de 30 mL/min, l'utilisation du gliclazide peut être acceptable. Par contre, étant donné les hypoglycémies récidivantes que Mme SE a de la difficulté à percevoir, l'arrêt de la sulfonurée devrait être envisagé. Étant donné son alimentation pauvre, le répaglinide (risque d'hypoglycémie) et les agonistes de ces récepteurs du GLP-1 (risque de nausées et d'aggravation de sa malnutrition) ne sont pas des choix appropriés. La metformine peut être conservée. L'HbA1C étant à 7,9 %, un changement de molécule plutôt qu'un simple arrêt semble approprié. Un inhibiteur de la DPP-4, tel que la sitagliptine, serait souhaitable chez cette patiente vu son risque nul d'hypoglycémie en monothérapie, sa prise sans égard aux repas, et son efficacité et sécurité en IRC. La cible HbA1c visée par le médecin est appropriée chez cette patiente, mais compte tenu des modifications pharmacothérapeutiques, cette valeur doit être revue dans trois mois.

P

- Communiquer avec le prescripteur pour l'aviser de la situation et lui suggérer une modification de la pharmacothérapie. L'informer de la nécessité d'un code d'exception approprié.
- Documenter l'intervention au dossier et rédiger une opinion pharmaceutique.
- Revoir la nouvelle pharmacothérapie avec Mme SE et faire un suivi téléphonique dans une semaine pour assurer l'innocuité du traitement.
- Planifier une rencontre avec Mme SE dans 1 mois pour revoir ses glycémies.

Opinion pharmaceutique

Bonjour Docteur,

À la suite de notre discussion téléphonique, nous vous adressons un résumé de nos interventions qui pourra être annexé au dossier médical de Mme SE.

Puisque la patiente a subi plusieurs épisodes hypoglycémiques dans le dernier mois, en partie en raison d'une diminution de sa clairance rénale ($\text{ClCr} = 49 \text{ mL/min}$ formule CG) et d'horaires de repas erratiques, nous avons convenu de remplacer le gliclazide MR par la sitagliptine 50 mg die. Comme convenu, nous allons surveiller les glycémies. Nous vous suggérons aussi un suivi de l'HbA1c dans trois mois.

Nous avons avisé la patiente des changements et nous nous assurerons de l'innocuité du traitement et du suivi de sa glycémie.

En toute collaboration,

La pharmacienne

Les thiazolidinédiones causent rarement des hypoglycémies et n'ont besoin d'aucun ajustement chez les patients en IRC. Cependant, elles ne font plus partie des premiers choix de traitement, en particulier pour cette population, puisque, hormis le risque d'insuffisance cardiaque, elles peuvent aggraver des problèmes préexistants chez les insuffisants rénaux, comme la rétention liquidienne, l'anémie et l'ostéoporose⁸.

Les inhibiteurs de la SGLT2, compte tenu de leur mécanisme d'action, ne doivent pas être administrés lorsque la ClCr est $< 60 \text{ mL/min}$ (dapagliflozine) et $< 45 \text{ mL/min}$ (canagliflozine et empagliflozine) en raison de leur manque d'efficacité¹¹. Une analyse réalisée en 2017 a démontré que, malgré plusieurs déclarations d'insuffisance rénale aiguë (IRA) après leur mise en marché, les inhibiteurs de la SGLT2 n'augmenteraient pas le risque d'IRA¹⁵.

La metformine seule ne présente pas de risque d'hypoglycémie, toutefois son profil d'effets secondaires et de toxicité peut en limiter l'usage en IRC. Malgré les données de la monographie, on considère généralement son usage comme acceptable jusqu'à 30 mL/min avec un ajustement de la dose entre 45 et 30 mL/min .^{2,16}

Les insulines ont un risque d'hypoglycémie élevé, mais elles peuvent être envisagées à tous les stades d'IRC. Néanmoins, en insuffisance rénale, les besoins d'insuline peuvent diminuer de près de 20 %² lorsque la ClCr est inférieure à 45 mL/min .²

Références

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

1. E Whittom. *Prise en charge de l'hypoglycémie chez un patient diabétique en pharmacie communautaire*. Profession Santé; 2016.
2. M Alsahli & JE Gerich. *Hypoglycemia in Patients with Diabetes and Renal Disease*. Journal of Clinical Medicine 4, 948-64; 2015.
3. M Hanefeld, BM Frier & F Pistrosch. *Hypoglycemia and Cardiovascular Risk: Is There a Major Link?* Diabetes Care 39; Suppl 2, S205-9; 2016.
4. GS Meneilly, A Knip & D Tessier. *Diabetes in the Elderly*, Canadian Journal of Diabetes, *Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada* 37; 2013.
5. D Clayton, V Woo, JF Yale. *Hypoglycemia*, Canadian Journal of Diabetes, *Canadian Diabetes Association 2013. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada* 37; 2013.
6. AM Jennings, RM Wilson & JD Ward. *Symptomatic hypoglycemia in NIDDM patients treated with oral hypoglycemic agents*. Diabetes Care 12, 203-8; 1989.
7. JA Hirst, AJ Farmer, A Dyar, TW Lung & RJ Stevens. *Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: A systematic review and meta-analysis*. Diabetologia 56, 973-84; 2013.
8. **I Ioannidis. *Diabetes treatment in patients with renal disease: Is the landscape clear enough?* World Journal of Diabetes 5, 651-8; 2014.**
9. NovoNordisk. *Monographie du repaglinide (GlucoNorm)*. Mississauga, Ontario; juin 2015.
10. C Black, P Donnelly, L McIntyre, PL Royle, JP Shepherd & S Thomas. *Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus*. The Cochrane database of systematic reviews; 2007.
11. **W Harper, M Clement, R Goldenberg, et coll. *Pharmacologic management of type 2 diabetes*. Canadian Journal of Diabetes, Canadian Diabetes Association 2013. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada 37; 2013.**
12. NovoNordisk. *Monographie du liraglutide (Victoza)*. Mississauga, Ontario; novembre 2017.
13. Eli Lilly Canada Inc. *Monographie du dulaglutide (Trulicity)*. Toronto, Ontario; décembre 2017.
14. NovoNordisk. *Monographie du sémaglutide (Ozempic)*. Mississauga, Ontario; janvier 2018.
15. GN Nadkarni, R Ferrandino R, A Chang, et coll. *Acute Kidney Injury in Patients on SGLT2 Inhibitors: A Propensity-Matched Analysis*. Diabetes Care 2017 Nov; 40(11): 1479-85.
16. Lipscombe L, Booth G, Butalia S, Dasgupta K, Eurich DT, Goldenberg R, et coll. *2018 Clinical Practice Guidelines, Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults*. Can J Diabetes. 2018; 42: S88–S103

1. Parmi les affirmations suivantes, laquelle est vraie ?

- Le gliclazide MR cause moins d'hypoglycémies que le gliclazide à libération immédiate.
- La répaglinide doit être débutée à petite dose et titrée graduellement lorsque la ClCr est < 60 mL/min.
- La dose de tous les inhibiteurs de la DPP-4 doit être ajustée à partir d'une ClCr de 50 mL/min.
- Le liraglutide ne cause pas d'hypoglycémie en monothérapie, mais il est déconseillé en IRC terminale en raison d'un manque d'études.

2. Parmi les antidiabétiques oraux suivants, lequel reste un médicament de choix en insuffisance rénale chronique sévère ?

- Le gliclazide
- Le glimépiride
- Le glyburide
- La répaglinide
- La dapagliflozine



Le Conseil canadien de l'éducation permanente en pharmacie a accordé 1 unité de FC à cette leçon. CCEPP : 1329-2018-2347-I-P. Accréditation valable jusqu'au 15 avril 2019.

Cette activité de formation continue a été accréditée par l'Ordre des pharmaciens du Québec, qui accordera 1,0 UFC aux pharmaciens qui l'auront complétée avec succès. OPQ : 2053. Accréditation valable jusqu'au 1^{er} mai 2019

Objectifs d'apprentissage

Après avoir suivi cette leçon de formation continue et avoir répondu au test, vous serez en mesure de mieux :

1. Expliquer le mode d'action des agonistes des récepteurs du GLP-1.
2. Passer en revue les différents agonistes des récepteurs du GLP-1 et leur rôle dans le traitement du diabète de type 2.
3. Analyser les principales différences entre les agonistes des récepteurs du GLP-1 actuellement distribués au Canada.
4. Conseiller les patients qui entreprennent un traitement avec un agoniste des récepteurs du GLP-1.

Instructions

1. Après avoir lu attentivement cette leçon, étudiez chaque question, puis choisissez la réponse qui vous semble correcte. Répondez en ligne sur **eCortex.ca**, dans la section FC en ligne.
2. Une note de 70 % est nécessaire pour réussir cette leçon (5 bonnes réponses sur 7). Si vous obtenez la note de passage, vos UFC seront transmises à l'autorité provinciale compétente. (Remarque : dans certaines provinces, les pharmaciens doivent eux-mêmes informer l'autorité compétente.)

L'accréditation de cette leçon est valable jusqu'au 15 avril 2019 pour le CCEPP et jusqu'au 1^{er} mai 2019 pour l'OPQ. L'information sur les agonistes des récepteurs du GLP-1 peut changer au cours de cette période. Il revient aux lecteurs de déterminer les aspects de ce sujet qui restent d'actualité.

Répondez en ligne
sur **eCortex.ca**

eCortex.ca

EnsembleIQ
GROUPE
SANTÉ

SUJET

Réponses à vos questions sur les agonistes des récepteurs du GLP-1 pour le traitement du diabète de type 2

Par Michael Boivin, B. Sc. Pharm., RPH, CDE, CTE

Les auteurs, les réviseurs experts et EnsembleIQ déclarent ne pas être en conflit d'intérêts réel ou potentiel avec le commanditaire de cette leçon de FC.



Voici Catherine

- Elle a 49 ans et elle est diabétique de type 2.
- Elle prend actuellement :
 - Metformine 1000 mg 2 f.p.j.
 - Rosuvastatine 20 mg 1 f.p.j.
 - Telmisartan 80 mg 1 f.p.j.
- Aujourd'hui, elle vous présente une ordonnance pour un agoniste des récepteurs du GLP-1.
- PA = 128/70 mm Hg; C-LDL = 1,6 mmol/L
- Ses médecins lui ont dit que c'est un bon médicament pour traiter son diabète.
- Elle aimerait avoir l'avis du pharmacien, car elle ne connaît pas bien les médicaments administrés par injection, à part l'insuline, pour traiter le diabète.

Introduction

Dans la plupart des cas de diabète de type 2, la metformine est considérée comme le premier antihyperglycémiant auquel on doit avoir recours pour traiter la maladie¹. Les lignes directrices 2013 de Diabète Canada recommandent aux cliniciens d'ajouter d'autres antihyperglycémiants au traitement quand un

patient n'atteint pas les valeurs cibles de glycémie avec une dose optimisée de 2 g de metformine par jour¹. Le choix d'un antihyperglycémiant doit être adapté à chaque patient en fonction de son profil et de son traitement médicamenteux¹.

Les agonistes du récepteur du GLP-1 sont une des nombreuses options qui peuvent être envisagées pour traiter les diabétiques de type 2. Comme on trouve de plus en plus de médicaments de cette classe au Canada, il est important que les pharmaciens soient à l'aise pour répondre aux questions courantes à leur sujet.

Que sont les agonistes des récepteurs du GLP-1 et quel est leur mode d'action?

Quand on s'alimente, les cellules L de la muqueuse du tube digestif libèrent des hormones de la famille des incrélines GLP-1 (glucagon-like peptide 1) et des peptides insulinothropes dépendants du glucose (glucose-dependent insulinothrophic polypeptide – GIP)². Ces deux hormones ont une demi-vie de seulement quelques minutes et elles sont inactivées rapidement par l'enzyme DPP-4².

Il a été démontré que le GLP-1² :

- Favorise la sécrétion d'insuline
- Réduit la production de glucagon
- Retarde la vidange gastrique
- Accroît la sensation de satiété et limite l'apport énergétique

Quel rôle jouent les agonistes des récepteurs du GLP-1 dans le traitement du diabète?

On peut envisager d'utiliser les agonistes des récepteurs du GLP-1 comme traitement de deuxième intention du diabète de type 2 quand la metformine n'a pas permis d'atteindre les valeurs cibles de glycémie³. On peut aussi les ajouter au traitement pharmacologique d'un patient après avoir essayé d'autres options.

LE SAVIEZ-VOUS?

Pour les patients présentant une maladie cardiovasculaire sous-jacente, la mise à jour de novembre 2016 des lignes directrices de Diabète Canada recommande d'utiliser de préférence l'empagliflozine ou le liraglutide après la metformine, en raison des effets positifs de ces médicaments sur l'occurrence d'événements cardiovasculaires majeurs³.

Quelles sont les différences entre les inhibiteurs de la DPP-4 et les agonistes des récepteurs du GLP-1?

Les deux principales classes de médicaments ciblant les incrétines sont les inhibiteurs de la DPP-4 et les agonistes des récepteurs du GLP-1. Ces deux agents font augmenter la concentration d'hormones incrétines au niveau des récepteurs du GLP-1 dans les cellules bêta et réduisent la sécrétion de glucagon. Le Tableau 2 passe en revue certaines des principales différences entre ces deux classes de médicaments.

Les agonistes des récepteurs du GLP-1 ont-ils fait l'objet d'essais cliniques comparatifs?

Plusieurs essais cliniques ont été menés pour comparer l'efficacité et l'innocuité des agonistes des récepteurs du GLP-1 dans le traitement du diabète (Tableau 3).

Les agonistes des récepteurs du GLP-1 présentent-ils d'autres avantages?

Tous les antihyperglycémiantes sont efficaces pour améliorer la maîtrise de la glycémie. Les agonistes des récepteurs du GLP-1 présentent des avantages supplémentaires en ce qui concerne la perte de poids et les résultats cardiovasculaires.

RÉDUCTION DU POIDS

Le GLP-1 a divers effets sur l'organisme en plus de favoriser la sécrétion d'insuline. Il est libéré après les repas proportionnellement au nombre de calories ingérées²². Il réduit aussi la vidange gastrique et la sécrétion d'acide gastrique²², et limite l'apport alimentaire par ses effets sur le tronc cérébral et sur l'hypothalamus²³.

La perte de poids obtenue avec les agonistes des récepteurs du GLP-1 varie selon les agents utilisés, mais les patients perdent généralement entre 2,5 et 4 kg². Cet effet sur le poids peut aussi entraîner une amélioration d'autres facteurs de risque cardiovasculaires comme l'hypertension et la dyslipidémie². Cela n'est pas observé avec les inhibiteurs de la DPP-4.

Conclusion : Tous les agonistes des récepteurs du GLP-1 permettent, à des degrés divers en fonction des agents utilisés, de réduire le poids des personnes diabétiques. Cela peut être un facteur à prendre en considération pour les patients en surpoids ou obèses.

RÉSULTATS CARDIOVASCULAIRES

Chez les personnes diabétiques, le risque de développer des complications cardiovasculaires est important. Leur risque de présenter une maladie cardiovasculaire est deux fois plus élevé que chez les non-diabétiques¹². Leur âge cardiovasculaire est de 10 à 15 ans supérieur à leur âge chronologique²⁴. Chez eux, une maladie cardiovasculaire se traduit par une espérance de vie réduite d'environ 12 ans²⁴.

TABEAU 1 Agonistes des récepteurs du GLP-1 distribués au Canada⁴⁻¹⁰

Médicament	Nom de marque	Dose de départ et titration	Dose d'entretien et dose maximale
Albiglutide [†]	Eperzan [®]	30 mg une fois par semaine	Jusqu'à 50 mg une fois par semaine si nécessaire pour maîtriser la glycémie
Dulaglutide	Trulicity [®]	0,75 mg une fois par semaine	Jusqu'à 1,5 mg une fois par semaine si nécessaire pour maîtriser la glycémie
Exénatide	Bydureon [®]	2 mg une fois par semaine	2 mg une fois par semaine
	Byetta [®]	5 µg 2 f.p.j. (au moins une heure avant les repas)	Jusqu'à 10 µg 2 f.p.j. après 1 mois si nécessaire pour maîtriser la glycémie
Liraglutide	Victoza [®]	Dose de départ : 0,6 mg 1 f.p.j. Devrait être augmentée à 1,2 mg après une semaine	Jusqu'à 1,8 mg 1 f.p.j. si nécessaire pour maîtriser la glycémie
Lixisénatide	Adlyxine [®]	10 µg 1 f.p.j. pendant 14 jours, puis augmenter à 20 µg 1 f.p.j. à partir du 15 ^e jour (à prendre au moins une heure avant les repas)	20 µg 1 f.p.j.
Sémaglutide	Ozempic [®]	Dose initiale : 0,25 mg une fois par semaine. Après 4 semaines, passer à 0,5 mg une fois par semaine	Jusqu'à 1,0 mg une fois par semaine si nécessaire pour maîtriser la glycémie

[†] L'albiglutide est approuvé au Canada, mais n'y est pas mis en marché.

TABEAU 2 Principales différences entre les inhibiteurs de la DPP-4 et les agonistes des récepteurs du GLP-1

	Agonistes des récepteurs du GLP-1	Inhibiteurs de la DPP-4
Mode d'action²	- Stimulent directement les récepteurs du GLP-1 - Multiplication par 5 de l'activité du GLP-1	- Ralentissent la désintégration des hormones incrétines produites par l'organisme - Multiplication par 2 de l'activité du GLP-1
Réduction du taux d'HbA1c¹¹	• 1,0 %	• 0,7 %
Perte de poids¹¹	• Perte de poids importante	• Pas d'effet sur le poids
Hypoglycémie¹¹	• Négligeable	• Négligeable
Résultats cardio-vasculaires¹²	- Il a été démontré que le liraglutide et le sémaglutide réduisent les risques cardiovasculaires chez les diabétiques présentant une MCV clinique^{13,14}. - L'exénatide et le lixisénatide n'ont pas d'effets cardiovasculaires^{15,16}.	- Les inhibiteurs de la DPP-4 n'ont pas d'effets cardiovasculaires chez les patients diabétiques. - La saxagliptine ne devrait pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque de classe III ou IV.
Posologie	• Injections sous-cutanées quotidiennes ou hebdomadaires	• Comprimés oraux à prise quotidienne
Effets indésirables	• Les nausées et vomissements sont fréquents, mais peuvent être atténués par une augmentation progressive de la dose.	- Bien tolérées - Rares cas de pancréatite
Autres facteurs	- Contre-indiqués en cas d'antécédents personnels ou familiaux de cancer de la thyroïde ou de néoplasie endocrinienne multiple de type 2. - Les agonistes des récepteurs du GLP-1 devraient être utilisés avec précaution ou contre-indiqués chez les patients présentant une maladie rénale grave (variable en fonction de l'agent choisi).	• Un ajustement de la dose peut être nécessaire chez les patients présentant une maladie rénale chronique (variable en fonction de l'agent choisi).

Une grande partie des nouvelles publications relatives au traitement du diabète de type 2 portent sur la capacité des antihyperglycémiantes à réduire le risque de maladie cardiovasculaire des patients.

Le Tableau 4 passe en revue les études cliniques portant sur les effets cardiovasculaires des agonistes des récepteurs du GLP-1 chez les personnes diabétiques de type 2 présentant une maladie cardiovasculaire sous-jacente.

Conclusion : Le liraglutide et le sémaglutide sont associés à des données publiées montrant une réduction des résultats cardiovasculaires indésirables chez les diabétiques de type 2

présentant une maladie cardiovasculaire sous-jacente. L'utilisation de ces deux antihyperglycémiantes devrait être envisagée de préférence, de même que les inhibiteurs du SGLT2 (empagliflozine, canagliflozine), chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire clinique^{13,14,26,27}. L'exénatide et le lixisénatide n'ont pas d'effets cardiovasculaires démontrés^{15,16}.

Quels sont les effets indésirables les plus fréquents des agonistes des récepteurs du GLP-1?

Les effets indésirables les plus fréquents des agonistes des récepteurs du GLP-1 sont d'ordre gastro-intestinal. Ces agents

TABLEAU 3 Essais cliniques comparatifs sur les agonistes des récepteurs du GLP-1**Liraglutide vs exénatide¹⁷ (LEAD-6)**

- Essai clinique contrôlé à répartition aléatoire (n = 464)
- Comparaison du liraglutide 1,8 mg 1 f.p.j. et de l'exénatide 10 µg 2 f.p.j. pendant 26 semaines.
- Le liraglutide a permis de réduire de façon plus marquée le taux moyen d'HbA1c comparativement à l'exénatide (-1,12 % vs -0,79 %) (p < 0,0001).
- Plus de patients traités par le liraglutide ont atteint un taux d'HbA1c inférieur à 7 % (54 % vs 43 %; rapport de cotes [odds ratio] : 2,02).
- Les deux médicaments ont favorisé des pertes de poids similaires (liraglutide -3,24 kg; exénatide -2,87 kg).
- Les deux médicaments ont été bien tolérés.
- **Conclusion de l'auteur** : Le liraglutide 1 f.p.j. a permis une amélioration plus marquée de la maîtrise de la glycémie que l'exénatide 2 f.p.j. et il a été généralement mieux toléré.

Liraglutide vs exénatide¹⁸ (DURATION-6)

- Étude ouverte à répartition aléatoire (n = 912)
- Comparaison du liraglutide 1,8 mg 1 f.p.j. et de l'exénatide 1 fois/sem. (2 mg).
- Le liraglutide a permis de réduire de façon plus marquée le taux moyen d'HbA1c que l'exénatide (-1,48 vs -1,28).
- Les deux médicaments ont été bien tolérés.
- **Conclusion de l'auteur** : Le liraglutide 1 f.p.j. et l'exénatide 1 fois/sem. ont tous deux permis d'améliorer la maîtrise de la glycémie, mais les réductions les plus importantes ont été obtenues avec le liraglutide.

Liraglutide vs dulaglutide¹⁹ (AWARD-6)

- Essai clinique contrôlé à répartition aléatoire (n = 599)
- Comparaison du dulaglutide 1 fois/sem. (1,5 mg) et du liraglutide 1 f.p.j. (1,8 mg)
- Réduction moyenne du taux d'HbA1c de -1,42 % dans le groupe dulaglutide et de -1,36 % dans le groupe liraglutide (p = 0,085).
- Une perte de poids plus importante a été obtenue avec le liraglutide (-3,6 kg) qu'avec le dulaglutide (-2,9 kg); p < 0,01.
- **Conclusion de l'auteur** : Le dulaglutide 1 fois/sem. n'est pas inférieur au liraglutide 1 f.p.j. en ce qui concerne la réduction moyenne du taux d'HbA1c; les profils d'innocuité et de tolérabilité sont similaires.

Lixisénatide vs exénatide²⁰ (GetGoal-X)

- Essai clinique contrôlé à répartition aléatoire (n = 693)
- Comparaison du lixisénatide 20 µg 1 f.p.j. et de l'exénatide 10 µg 2 f.p.j.
- La réduction moyenne du taux d'HbA1c a été de -0,79 % dans le groupe lixisénatide et de -0,96 % dans le groupe exénatide.
- Les deux agents ont entraîné une perte de poids de 94,5 à 91,7 kg avec le lixisénatide et de 96,7 à 92,9 kg avec l'exénatide.
- **Conclusion de l'auteur** : L'ajout de lixisénatide 1 f.p.j. au traitement d'un diabète de type 2 insuffisamment maîtrisé par la metformine a montré des améliorations non inférieures du taux d'HbA1c ainsi qu'une perte de poids moyenne légèrement inférieure, une moindre incidence d'hypoglycémies et une meilleure tolérabilité gastro-intestinale, comparativement à l'exénatide 2 f.p.j.

Sémaglutide vs dulaglutide²¹ (SUSTAIN-7)

- Essai clinique contrôlé à répartition aléatoire (n = 1201)
- Comparaison du sémaglutide 0,5 mg 1 fois/sem. et du dulaglutide 0,75 mg 1 fois/sem. Également, comparaison du sémaglutide 1,0 mg 1 fois/sem. et du dulaglutide 1,5 mg 1 fois/sem.
- Le sémaglutide 0,5 mg a été associé à une réduction supérieure du taux d'HbA1c, soit 1,5 % comparativement à 1,1 % avec le dulaglutide 0,75 mg (p < 0,0001).
- Le sémaglutide 1,0 mg a été associé à une réduction supérieure du taux d'HbA1c, soit 1,8 % comparativement à 1,4 % avec le dulaglutide 1,5 mg (p < 0,0001).
- 68 % des personnes traitées avec le sémaglutide 0,5 mg contre 52 % de celles traitées avec le dulaglutide 0,75 mg ont atteint un taux d'HbA1c < 7,0 %, et 79 % des personnes traitées avec le sémaglutide 1,0 mg contre 67 % de celles traitées avec le dulaglutide 1,5 mg ont atteint un taux d'HbA1c < 7,0 % (p < 0,0001 et p = 0,0021, respectivement).
- Le sémaglutide 0,5 mg a été associé à une perte de poids supérieure de 4,6 kg, comparativement à 2,3 kg avec le dulaglutide 0,75 mg. Les personnes traitées avec le sémaglutide 1,0 mg ont obtenu une perte de poids supérieure de 6,5 kg, comparativement à 3,0 kg avec le dulaglutide 1,5 mg (p < 0,0001).
- Les deux médicaments ont été bien tolérés.
- **Conclusion de l'auteur** : À faibles doses et à doses élevées, le sémaglutide s'est avéré supérieur au dulaglutide pour améliorer la maîtrise de la glycémie et réduire le poids corporel, permettant ainsi à un nombre beaucoup plus élevé de diabétiques de type 2 d'atteindre des valeurs cibles de glycémie et des pertes de poids significatives sur le plan clinique, et ce, avec un profil d'innocuité similaire.

sont souvent associés à des nausées et, occasionnellement, à des vomissements². Les nausées sont transitoires dans la plupart des cas. Elles se produisent généralement à l'instauration du traitement et peuvent être atténuées en respectant les augmentations de doses recommandées.

Le risque d'hypoglycémie avec les agents incrétines est minime puisqu'ils entraînent une augmentation glucose-dépendante de la sécrétion d'insuline³. Ils peuvent accroître le risque d'hypoglycémie quand on les ajoute

à d'autres antihyperglycémiants tels que l'insuline ou les sécrétagogues de l'insuline.

Comment choisit-on un agoniste des récepteurs du GLP-1 en fonction du profil d'un patient?

S'il a été déterminé que les agonistes des récepteurs du GLP-1 sont la classe de médicaments la plus appropriée pour un patient, on doit se poser certaines questions pour déterminer l'agent ou les agents qui conviendront le mieux à ce patient (Tableau 5).

TABLEAU 4 Études cliniques portant sur les résultats cardiovasculaires des diabétiques de type 2 traités par des agonistes des récepteurs du GLP-1**Lixisénatide chez des diabétiques de type 2 présentant un syndrome coronarien aigu²⁵ (ELIXA)**

- Essai clinique contrôlé à répartition aléatoire (n = 6068)
- Comparaison du lixisénatide 10 µg ou 20 µg par jour à un placebo
- Les patients admissibles étaient des diabétiques de type 2 ayant présenté un événement coronarien aigu dans les 180 jours précédant le dépistage.
- Un événement cardiovasculaire lié au critère d'évaluation principal s'est produit chez 406 sujets (13,4 %) du groupe lixisénatide et chez 399 sujets du groupe placebo (rapport des risques instantanés [hazard ratio], 1,02; intervalle de confiance [IC], 0,89 à 1,17), ce qui a montré la non-infériorité du lixisénatide par rapport au placebo (p < 0,001).

Liraglutide et résultats cardiovasculaires dans le diabète de type 2¹³ (LEADER)

- Essai clinique contrôlé à répartition aléatoire (n = 9340)
- Comparaison du liraglutide 1,8 mg 1 f.p.j. à un placebo
- Sujets de 50 ans et plus présentant une maladie cardiovasculaire sous-jacente (81,3 % des participants), ou sujets de 60 ans et plus présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire (18,7 % des participants)
- Chez les sujets présentant une MCV, le liraglutide a été associé à :
 - 13 % ↓ du critère d'évaluation principal (combinant décès de cause cardiovasculaire, IM non fatal et AVC non fatal) (p = 0,01 pour la supériorité)
 - 22 % ↓ des décès pour cause de MCV (p = 0,007)
 - 15 % ↓ des décès de toutes causes (p = 0,02)

Sémaglutide et résultats cardiovasculaires chez des diabétiques de type 2¹⁴ (SUSTAIN-6)

- Essai clinique contrôlé à répartition aléatoire (n = 3297)
- Comparaison du sémaglutide 0,5 mg ou 1,0 mg 1 fois/sem. à un placebo
- Sujets de 50 ans et plus présentant une maladie cardiovasculaire sous-jacente (83 % des participants), ou sujets de 60 ans et plus présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire (17 % des participants)
- Le sémaglutide a été associé à :
 - 26 % ↓ du critère d'évaluation principal (combinant décès de cause cardiovasculaire, IM non fatal et AVC non fatal) (p = 0,02 pour la supériorité)
 - Le taux de décès de cause cardiovasculaire était similaire à celui associé au placebo
 - 39 % ↓ des AVC non fatals (p = 0,04)

Effets de l'exénatide 1 fois/sem. sur les résultats cardiovasculaires dans le diabète de type 2¹⁵ (EXSCEL)

- Essai clinique contrôlé à répartition aléatoire (n = 14 752)
- Comparaison de l'exénatide 2 mg 1 fois/sem. à un placebo
- Les patients présentaient une maladie cardiovasculaire sous-jacente (70 % d'entre eux avaient des antécédents d'événement cardiovasculaire).
- L'exénatide :
 - n'a pas été supérieur au placebo pour réduire le critère d'évaluation principal (combinant décès de cause cardiovasculaire, IM et AVC)
 - a été associé à une baisse non significative du risque de décès

Quel rôle le pharmacien peut-il jouer auprès d'un patient qui entreprend un traitement par un agoniste des récepteurs du GLP-1?

Les agonistes des récepteurs du GLP-1 sont recommandés à de nombreux diabétiques. Pour que ces patients retirent un maximum d'avantages de ce traitement avec un minimum de risques, celui-ci doit être correctement instauré et maintenu à long terme. Le Tableau 6 passe en revue les rôles que pourraient jouer les pharmaciens pour aider les patients qui entreprennent un traitement par un agoniste des récepteurs du GLP-1.

Principaux points à retenir

1. Les agonistes des récepteurs du GLP-1 peuvent être envisagés pour des diabétiques de type 2 qui n'ont pas atteint les valeurs cibles de glycémie à l'aide d'un traitement optimisé par la metformine ou par d'autres antihyperglycémiants.
2. Tous les agonistes des récepteurs du GLP-1 sont associés à une réduction plus importante du taux d'HbA1c et du poids, comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4.
3. Tous les agonistes des récepteurs du GLP-1 réduisent efficacement le taux d'HbA1c et le poids, mais le choix de l'agent peut être fait en fonction du cas de chaque patient.
4. Il a été démontré que le liraglutide et le sémaglutide permettent de réduire le risque de développer des complications cardiovasculaires chez les diabétiques de type 2 présentant une maladie cardiovasculaire sous-jacente.
5. Les pharmaciens peuvent envisager de jouer un rôle actif pour éduquer et former les patients qui entreprennent un traitement par les agonistes des récepteurs du GLP-1.

Les questions du test de cette leçon de FC se trouvent en ligne à www.ecortex.ca.

Référence de recherche rapide : CCEPP No 1329-2018-2347-I-P

Les références de cette leçon de FC sont accessibles en ligne à www.ecortex.ca.

TABEAU 5 Questions à se poser quand on choisit un agoniste des récepteurs du GLP-1

1. Le patient présente-t-il une maladie cardiovasculaire sous-jacente?	Des données publiées sur le liraglutide et le sémaglutide montrent une réduction des événements cardiovasculaires majeurs chez les patients utilisant ces agents.
2. Quel schéma posologique est préférable pour ce patient?	- Les doses d'agonistes des récepteurs du GLP-1 vont de deux fois par jour à une fois par semaine. - Certains agonistes des récepteurs du GLP-1 (exénatide 2 f.p.j. et lixisénatide) doivent être administrés avant un repas.
3. Quel est le taux d'HbA1c actuel du patient?	- Tous les agonistes des récepteurs du GLP-1 peuvent améliorer la maîtrise de la glycémie. Il est important de retenir que : - Le liraglutide est associé à une réduction plus importante du taux d'HbA1c que l'exénatide 2 f.p.j. - La réduction du taux d'HbA1c est similaire avec le lixisénatide et l'exénatide 2 f.p.j. - La réduction du taux d'HbA1c est similaire avec le liraglutide et le dulaglutide. - Le sémaglutide est associé à une réduction plus importante du taux d'HbA1c comparativement au dulaglutide.
4. Quels autres facteurs peuvent influencer sur le choix d'un agoniste des récepteurs du GLP-1?	- La préférence du patient - La couverture par les assurances - Les choix de stylos injecteurs et la taille des aiguilles. Les patients et les médecins ont parfois une préférence pour certaines marques de dispositifs d'administration.

TABEAU 6 Rôles que peuvent jouer les pharmaciens pour aider les patients qui entreprennent un traitement par un agoniste des récepteurs du GLP-1

Discuter activement de l'importance de maîtriser la glycémie pour les diabétiques	- Seulement 50 % des diabétiques de type 2 atteignent les valeurs cibles de glycémie²⁸. - Les pharmaciens devraient insister sur l'importance d'atteindre ces valeurs cibles et expliquer pourquoi on envisage d'utiliser un agoniste des récepteurs du GLP-1.
Demander quels pourraient être les éventuels obstacles à l'instauration d'un traitement par un agoniste des récepteurs du GLP-1	- Ces médicaments sont administrés par injections et certains patients peuvent percevoir cela comme un obstacle. Mais cet obstacle peut être facilement surmonté par la plupart des patients. - Autres obstacles potentiels : - Couverture du médicament par les assurances - Impossibilité physique ou cognitive de faire les injections
Enseigner la technique d'injection	- Dans la plupart des provinces canadiennes, les pharmaciens peuvent enseigner la technique d'injection adéquate aux patients. - Certains agonistes des récepteurs du GLP-1 sont fournis avec des aiguilles, d'autres nécessitent que les patients achètent des aiguilles pour stylos injecteurs de 4 mm, 5 mm ou 6 mm.
S'assurer que l'augmentation progressive de la dose de l'agoniste des récepteurs du GLP-1 est correcte	- Avec beaucoup d'agonistes des récepteurs du GLP-1, l'administration doit commencer à faibles doses, voire à doses subcliniques afin de réduire les risques d'effets gastro-intestinaux indésirables. - Les pharmaciens devraient recommander des doses et une titration appropriées pour réduire les risques d'effets indésirables.
Apprendre aux patients à gérer les effets indésirables	- Certains patients abandonneront le traitement s'il provoque des nausées. - Avec les agonistes des récepteurs du GLP-1, les nausées sont atténuées si on augmente progressivement la dose, et elles devraient normalement disparaître à l'usage. - Les pharmaciens peuvent adapter l'horaire des injections afin d'atténuer les nausées (injections au moment du coucher).
Insister sur l'importance de respecter le traitement	- L'adhésion au traitement par antihyperglycémiants est essentielle pour que les patients obtiennent des résultats optimaux. - Les pharmaciens devraient régulièrement évaluer l'adhésion au traitement, et donner des conseils et suggestions pour aider les patients qui éprouvent des difficultés à prendre leur agoniste des récepteurs du GLP-1.

Collaborateurs – Réponses à vos questions sur les agonistes des récepteurs du GLP-1 pour le traitement du diabète de type 2

À PROPOS DE AUTEUR

Michael Boivin est consultant en pharmacie clinique, concepteur de programmes de formation continue et président de CommPharm Consulting Inc. En 2009, il a abandonné la pratique pharmaceutique pour se consacrer à la formation continue et à la prestation de services conseils. Il a mis au point plus de 400 activités de formation continue destinées aux pharmaciens, aux

omnipraticiens, aux spécialistes et à d'autres professionnels de la santé.

RÉVISION SCIENTIFIQUE

Toutes les leçons sont révisées par des pharmaciens afin d'en assurer l'exactitude et la validité, ainsi que la pertinence pour la pratique pharmaceutique.

Directrice des projets de FC :
Rosalind Stefanac
Concepteur graphique :
Shawn Samson

Cette leçon est publiée par EnsembleIQ,
20 Eglinton Ave. West, bureau 1800,
Toronto (Ontario) M4R 1K8.
Tél. : 1 877 687-7321
Télec. : 1 888 889-9522

Information sur la FC :
education@canadianhealthcarenetwork.ca.
Ce document ne peut être reproduit, en tout ou en partie, sans l'autorisation écrite de l'éditeur.

EnsembleIQ
GROUPE
SANTÉ

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, 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 16 novembre 2017.

Texte final remis le 27 février 2018.

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

L'enzalutamide (Xtandi^{MD}) interagit-il avec les antiplaquettaires ?

Introduction

L'enzalutamide (Xtandi^{MD}) est un agent antiandrogène indiqué pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration chez les patients préalablement traités par du docétaxel ou n'ayant jamais reçu de chimiothérapie, et qui présentent peu ou pas de symptômes à la suite d'un échec à un traitement antiandrogénique¹. Les patients atteints du cancer de la prostate sont souvent traités par des thérapies

Objectifs d'apprentissage

1. Connaître les propriétés pharmacocinétiques de l'enzalutamide.
2. Revoir les propriétés pharmacocinétiques des antiplaquettaires.
3. Savoir gérer les interactions potentielles entre l'enzalutamide et les antiplaquettaires.



Cas clinique 1/2

Monsieur CP, 70 ans, 72 kg, est connu pour un cancer de la prostate traité par de l'enzalutamide 160 mg po die. Il est hospitalisé à la suite d'un infarctus du myocarde pour lequel il a subi une intervention coronarienne percutanée. Durant cette intervention, deux endoprothèses coronariennes médicamenteuses (DES) ont été posées. Le pharmacien de la pharmacie centrale de l'hôpital reçoit l'ordonnance suivante :

- Ticagrélor 90 mg po BID
- AAS 80 mg po die
- Crestor 20 mg po die
- Pantoloc 40 mg po die

Le pharmacien détecte l'interaction entre l'enzalutamide et le ticagrélor. Il communique verbalement avec le médecin pour l'informer du risque d'inefficacité du ticagrélor chez ce patient.

antiandrogéniques (TAA). Ces traitements ont été liés à un risque cardiovasculaire augmenté, quoique cette association demeure controversée²⁻⁴. Le risque de présenter un événement cardiovasculaire semble plus élevé dans les six mois suivant le début d'une TAA chez les patients avec un antécédent de maladie cardiovasculaire^{3,4}. Ainsi, il n'est pas inhabituel d'être confronté, en pratique, à une utilisation concomitante d'enzalutamide et d'antiplaquettaires. Les antiplaquettaires utilisés à la suite d'un événement cardiovasculaire (ticagrélor, clopidogrel, prasugrel) dépendent des cytochromes P450 (CYP) pour leur métabolisme⁵⁻⁸, ce qui les rend susceptibles d'être impliqués dans des interactions médicamenteuses avec l'enzalutamide.

Discussion

Selon la monographie, l'enzalutamide est principalement métabolisé par le CYP2C8 et c'est un inducteur puissant du CYP3A4 ainsi qu'un inducteur modéré des CYP2C9 et CYP2C19¹. Étant donné la longue demi-vie de l'enzalutamide, soit 5,8 jours, ses effets sur les isoenzymes peuvent persister jusqu'à un mois ou plus suivant la cessation du traitement¹.

Le ticagrélor (Brilinta^{MD}) est un substrat des CYP3A4 et CYP3A5. Ces cytochromes sont responsables du métabolisme du ticagrélor et génèrent son métabolite actif. Des données de pharmacologie clinique ainsi que *in vitro* démontrent un effet complexe du ticagrélor sur les isoenzymes CYP3A4 et CYP3A5. L'effet qu'aura le ticagrélor sur ces isoenzymes dépend du substrat. En effet, lors d'études *in vitro*, le ticagrélor inhibait faiblement le métabolisme de la testostérone, modérément le métabolisme

du midazolam, et induisait faiblement le métabolisme de la nifédipine⁵. L'enzalutamide étant un inducteur puissant du CYP3A4, une interaction de nature pharmacocinétique existe entre ces deux médicaments. Ce type d'interaction a été évalué lors d'une étude portant sur 14 volontaires sains ayant reçu du ticagrélor avec un inducteur puissant du CYP3A4, soit la rifampicine⁹. L'exposition au ticagrélor était réduite de façon significative à la suite de la coadministration de ces traitements. En effet, la concentration maximale et l'aire sous la courbe du ticagrélor étaient réduites de 73 % et 86 % respectivement⁹. L'aire sous la courbe du métabolite actif du ticagrélor a également subi une réduction de l'ordre de 46 %⁹. L'inhibition de l'agrégation plaquettaire a été, elle aussi, réduite de 27 % dans les 24 heures suivant l'administration du ticagrélor⁹. L'administration d'inducteurs puissants du CYP3A4, tels que la rifampicine et l'enzalutamide, pourrait donc mener à une réduction de l'efficacité du ticagrélor⁵. Ainsi, compte tenu de l'importance de la réduction de l'exposition au ticagrélor lorsque le CYP3A4 est fortement induit, l'interaction est considérée comme majeure et l'association du ticagrélor avec un inducteur puissant du CYP3A4, tel que l'enzalutamide, devrait être évitée afin de prévenir de graves conséquences telles que la thrombose de l'endoprothèse coronarienne⁸.

Le clopidogrel, quant à lui, est une prodrogue qui est métabolisée par le CYP2C19 en son métabolite actif^{7,10}. De plus, il agit comme inhibiteur modéré du CYP2C8 par l'entremise de son métabolite glucuronidé^{7,11}. Il existe donc plus d'une interaction pharmacocinétique entre le clopidogrel et l'enzalutamide. D'une part, le métabolisme du clopidogrel pourrait être augmenté par l'effet inducteur modéré de l'enzalutamide sur le CYP2C19¹. Cet effet a été évalué à la suite d'une coadministration d'enzalutamide et d'oméprazole, un substrat connu du CYP2C19⁷. Notons que l'efficacité du clopidogrel ne devrait pas être diminuée à la suite de l'induction de son métabolisme, étant donné qu'il s'agit d'une prodrogue et, donc, que son activité est liée à son métabolite^{7,10}. D'autre part, le clopidogrel peut inhiber modérément le métabolisme de l'enzalutamide par l'action inhibitrice de son métabolite glucuronidé sur le CYP2C8^{7,11}. Cela pourrait augmenter les concentrations plasmatiques de l'enzalutamide et mener, par conséquent, à une toxicité, bien qu'aucune étude pharmacocinétique n'ait été publiée sur l'effet du clopidogrel sur l'enzalutamide. Si cette association est inévitable, un suivi serré de la tolérance du patient au traitement d'enzalutamide devra être effectué et une réduction de la dose d'enzalutamide devra être envisagée s'il y a signe de toxicité¹¹.

De son côté, le prasugrel (Effient^{MD}) est rapidement hydrolysé dans l'intestin à la suite de son ingestion et transformé en thiolactone⁶. Le dérivé thiolactone est alors principalement métabolisé par les CYP3A4 et CYP2B6 en métabolite actif; les



Cas clinique 2/2

Le médecin est tenté de prescrire du clopidogrel en remplacement du ticagrélor, mais le pharmacien le met en garde contre le risque potentiel de toxicité en présence de l'enzalutamide, qui pourrait survenir dans cette association. Étant donné que le traitement sera de longue durée vu la nature des endoprothèses employées, le pharmacien propose au médecin d'opter pour du prasugrel 60 mg x 1 dose puis 10 mg po die, puisque le patient ne présente aucune contre-indication à ce traitement.

CYP2C9 et CYP2C19 ayant un moindre rôle à jouer dans ce métabolisme⁶. La pharmacocinétique du prasugrel a été évaluée en présence d'une prise concomitante d'un inhibiteur puissant des CYP3A4 et CYP2B6⁶. La rifampicine a encore une fois été utilisée pour évaluer l'effet de l'induction de ces cytochromes sur la pharmacocinétique de l'antiplaquettaire⁶. Dans le cas du prasugrel, l'administration de la rifampicine n'a pas eu d'effet sur sa pharmacocinétique et n'a pas altéré son inhibition de l'agrégation plaquettaire⁶. Ainsi, l'administration de puissants inducteurs du CYP3A4, tels que l'enzalutamide, ne devrait pas affecter la pharmacocinétique du métabolite actif du prasugrel et, par conséquent, son efficacité⁶.

L'acide acétylsalicylique (AAS) subit un métabolisme hépatique de conjugaison¹². Ainsi, son métabolisme ne dépend pas du système de cytochromes P450 et n'est donc pas impliqué dans des réactions de nature pharmacocinétique¹². Il n'y a pas non plus d'interaction pharmacodynamique significative qui empêcherait l'administration conjointe de l'AAS et de l'enzalutamide¹².

Enfin, la ticlopidine, bien que rarement employée depuis l'arrivée des nouveaux antiplaquettaires, présente un potentiel d'interaction avec l'enzalutamide. En effet, le métabolisme de la ticlopidine dépend, entre autres, du CYP3A4 induit par l'enzalutamide. Ainsi, cette combinaison devrait être évitée lorsque possible⁸.

Conclusion

En somme, l'enzalutamide est impliqué dans de nombreuses interactions médicamenteuses, notamment avec les antiplaquettaires. Si on ne peut modifier la thérapie antiandrogénique, le prasugrel (Effient^{MD}) serait l'agent à privilégier en l'absence de contre-indications à son utilisation, étant donné qu'il a conservé son activité antiplaquettaire en présence d'un puissant inducteur du CYP3A4 et qu'il n'influe pas sur le métabolisme de l'enzalutamide⁶. Si le prasugrel est contre-indiqué, le clopidogrel pourra être employé à condition d'assurer un suivi serré de la tolérance du patient au traitement et en ajustant la dose d'enzalutamide à la baisse, si nécessaire.

Dans tous les cas, un suivi avec le médecin traitant est de mise et une réévaluation de la thérapie antiandrogénique pourra être nécessaire si le traitement antiplaquettaire est de longue durée. ■

Références

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

1. **Astellas Pharma Canada, Inc. Monographie de produit - Xtandi^{MD}. Markham, Ontario; 2017.**
2. Levine GN, D'Amico AV, Berger P, Clark PE, Eckel RH, Keating NL, et coll. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: A science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: endorsed by the American Society for Radiation Oncology. *CA Cancer J Clin.* juin 2010; 60(3): 194-201.
3. Bhatia N, Santos M, Jones LW, Beckman JA, Penson DF, Morgans AK, et coll. Cardiovascular Effects of Androgen Deprivation Therapy for the Treatment of Prostate Cancer: ABCDE Steps to Reduce Cardiovascular Disease in Patients With Prostate Cancer. *Circulation* 2 févr 2016; 133(5): 537-41.
4. O'Farrell S, Garmo H, Holmberg L, Adolfsson J, Stattin P, Van Hemelrijck M. Risk and timing of cardiovascular disease after androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 avr 2015; 33(11): 1243-51.
5. AstraZeneca Canada Inc. Monographie - Brilinta^{MD}. Mississauga, Ontario; 2016.
6. Eli Lilly Canada Inc. Monographie de produit - Effient^{MD}. Toronto, Ontario; 2014.
7. Sanofi-Aventis Canada Inc. Monographie de produit - Plavix^{MD}. Laval, Québec; 2016.
8. Wolters Kluwer Clinical Drug Information, Inc. Lexicomp^{MD}. 2017.
9. Teng R, Mitchell P, Butler K. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ticagrelor in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* avr 2013; 69(4): 877-83.
10. Sangkuhl K, Klein TE, Altman RB. Clopidogrel pathway. *Pharmacogenet Genomics.* avr 2010; 1.
11. **Backman JT, Filppula AM, Niemi M, Neuvonen PJ. Role of Cytochrome P450 2C8 in Drug Metabolism and Interactions. *Pharmacol Rev.* janv 2016; 68(1): 168-241.**
12. Bayer, Inc. PGP. Monographie de produit - Aspirin^{MD}. Mississauga, Ontario; 2014.

3. Lequel parmi les énoncés suivants est vrai ?

- Les patients avec un antécédent de maladie cardiovasculaire sont plus à risque de présenter un événement cardiovasculaire dans les six mois suivant l'arrêt d'une thérapie antiandrogénique.
- L'enzalutamide est un puissant inducteur du CYP3A4.
- Le clopidogrel peut diminuer l'efficacité de l'enzalutamide.
- L'AAS présente une interaction de nature pharmacocinétique avec l'enzalutamide.

4. Lequel des énoncés suivants est faux ?

- L'association enzalutamide-clopidogrel devrait absolument être évitée.
- L'enzalutamide est un puissant inducteur des CYP3A4, et un inducteur modéré des CYP2C9 et CYP2C19.
- L'association enzalutamide-ticlopidine devrait être évitée lorsque possible.
- L'administration d'enzalutamide ne devrait pas affecter l'efficacité du prasugrel.



Le nouveau **SmartPack^{MC}** anti-renversement : **Plein de bon sens**

Le nouveau système **Accu-Chek Guide**,
tout simplement brillant.



Contenant SmartPack^{MC} anti-renversement

- Permet de retirer facilement une bandelette à la fois



Nouvelle bandelette redessinée

- Facilite les tests grâce à la surface d'application la plus large sur le marché*
- Le système Accu-Chek le plus précis à ce jour qui respecte et dépasse les normes ISO¹



Découvrez les avantages du nouveau système Accu-Chek Guide à
ACCU-CHEK.CA

*Parmi les principaux fabricants de l'industrie. Données disponibles.

¹ New Generation Blood Glucose Monitoring System Exceeds International Accuracy Standards; Ronald L. Brazg, MD et al. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2016, data on file.



ACCU-CHEK, ACCU-CHEK GUIDE et SMARTPACK
sont des marques de commerce de Roche.
© 2018 Roche Soins du diabète. Tous droits réservés.

ACCU-CHEK[®]

Texte rédigé par **Caroline Morin**, B. Pharm., M. Sc., CHU Sainte-Justine.

Révision : Marie-Lou Tardif, MD, FRCPC, médecine obstétricale, CHU Sainte-Justine.

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

Texte original soumis le 22 février 2018.

Texte final remis le 16 avril 2018.

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

Responsables de cette chronique :



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



Delphine Rochefort, Pharm. D., MBA

Traitement des dysthyroïdies durant la grossesse et le post-partum

Résumé

La mise à jour des lignes directrices de l'American Thyroid Association sur le diagnostic et le traitement des dysthyroïdies durant la grossesse et le post-partum, publiée en 2017, ainsi que les plus récentes données sur l'innocuité des traitements antithyroïdiens durant la grossesse et l'allaitement, seront présentées ici afin de soutenir le pharmacien dans les soins à apporter aux femmes atteintes d'hypothyroïdie ou d'hyperthyroïdie. Nous verrons quels sont les risques obstétricaux et néonataux associés à ces pathologies, les indications de traitement, l'ajustement de la lévothyroxine suggéré durant la grossesse, les données guidant le choix du traitement antithyroïdien et le suivi recommandé pour la pharmacothérapie.

QUESTIONS DE



Objectifs d'apprentissage

1. Discuter du traitement de l'hypothyroïdie durant la grossesse.
2. Conseiller sur l'innocuité des traitements antithyroïdiens durant la grossesse et l'allaitement.
3. Effectuer le suivi du traitement des dysthyroïdies durant la grossesse et le post-partum.



Cas clinique n° 1 1/2

Madame AB est traitée par lévothyroxine 88 mcg po die depuis deux ans. Elle ne prend pas d'autre médicament. Elle vient vous consulter pour avoir une multivitamine de grossesse, car elle vient d'apprendre qu'elle est enceinte. Il s'agit de sa première grossesse, et vous estimez qu'elle est enceinte de cinq semaines et deux jours, selon la date de ses dernières menstruations. Elle est incommodée par de la constipation et se sent plus fatiguée depuis une semaine. Que lui conseillez-vous ?

Généralités

Définitions

Les dysthyroïdies incluent l'hypothyroïdie et les thyrotoxicoses¹. Elles figurent, avec le diabète, parmi les problèmes endocriniens les plus fréquents durant la grossesse².

L'hypothyroïdie subclinique se caractérise par une thyroïdostimuline (TSH, ou *thyroid stimulating hormone*) au-dessus de la valeur normale et par une thyroxine (T4) libre normale. Ces valeurs dites normales seront discutées plus loin dans le texte. La patiente est asymptomatique ou peu symptomatique³. Lorsque la TSH est au-dessus de la valeur normale et que la T4 libre est abaissée sous les valeurs de référence, on parle alors d'hypothyroïdie manifeste ou d'hypothyroïdie avérée³. Durant la grossesse, l'American Thyroid Association (ATA) suggère de définir l'hypothyroïdie en tenant compte de la TSH sans tenir compte de la T4 libre¹. Dans les régions non carencées en iode, la cause la plus fréquente d'hypothyroïdie durant la grossesse est la thyroïdite d'Hashimoto, une maladie auto-immune caractérisée par une destruction progressive de la glande par les anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO)^{1,3}. Parmi les autres causes, on retrouve une carence en iode, un traitement antérieur à l'iode radioactif pour détruire le tissu thyroïdien ou une résection chirurgicale de la thyroïde.

Les thyrotoxicoses désignent le syndrome clinique résultant d'une exposition à des quantités supraphysiologiques d'hormones thyroïdiennes¹. Dans cet article, le terme thyrotoxicose sera utilisé comme un synonyme d'hyperthyroïdie franche, soit une TSH sous les valeurs normales, accompagnée d'une augmentation de la T4 libre³. La thyrotoxicose la plus fréquente est la maladie de Graves (ou Basedow), maladie auto-immune dans laquelle la synthèse d'hormones thyroïdiennes est stimulée par des anticorps se liant aux récepteurs de la TSH (*thyroid stimulating immunoglobulin*, ou TSI)^{1,4}. On parle d'hyperthyroïdie subclinique lorsque la TSH est sous la normale, mais que la T4 libre est dans les valeurs de référence³. Les autres causes de thyrotoxicose incluent entre autres la thyroïdite (avec libération passive d'hormones thyroïdiennes de la glande endommagée) et le goitre multinodulaire toxique (synthétisant des



Cas clinique n° 2 1/2

Madame SJ, 38 ans, a accouché il y a deux ans d'un garçon en bonne santé. Elle est actuellement en investigation par son médecin pour une possible maladie de Graves. Sa TSH est supprimée, sa T4 libre est élevée et elle est en attente de savoir si elle a des anticorps TSI. Les options de traitement qui lui sont proposées, advenant une maladie de Graves, sont l'iode 131 et un médicament anti-thyroïdien. Elle vous demande votre avis étant donné son désir de grossesse. Comment la conseillez-vous ?

hormones thyroïdiennes indépendamment de la TSH)¹. Durant la première moitié de la grossesse, on observe chez certaines femmes une hyperthyroïdie gestationnelle transitoire, secondaire au niveau élevé d'hCG (hormone chorionique gonadotrophique), qui stimule les récepteurs de la TSH sur la glande thyroïde^{1,4}. Elle est souvent subclinique, mais il faut éliminer une grossesse multiple ou molaire en cas d'hyperthyroïdie franche.

La thyroïdite du post-partum est une maladie auto-immune de la thyroïde, apparaissant avec le rebond du système immunitaire en post-partum¹. Dans sa forme classique triphasique, on observe une thyrotoxicose transitoire entre deux et six mois post-partum (secondaire aux dommages à la thyroïde qui libère ses hormones pré-fabriquées), suivie d'une hypothyroïdie transitoire entre 3 et 12 mois post-partum (reflétant l'épuisement des réserves), puis un retour progressif vers l'euthyroïdie^{1,3}. Toutefois, une hypothyroïdie d'intensité variable peut persister au long cours, surtout en présence d'anticorps anti-TPO, signe d'une maladie d'Hashimoto sous-jacente^{1,3}.

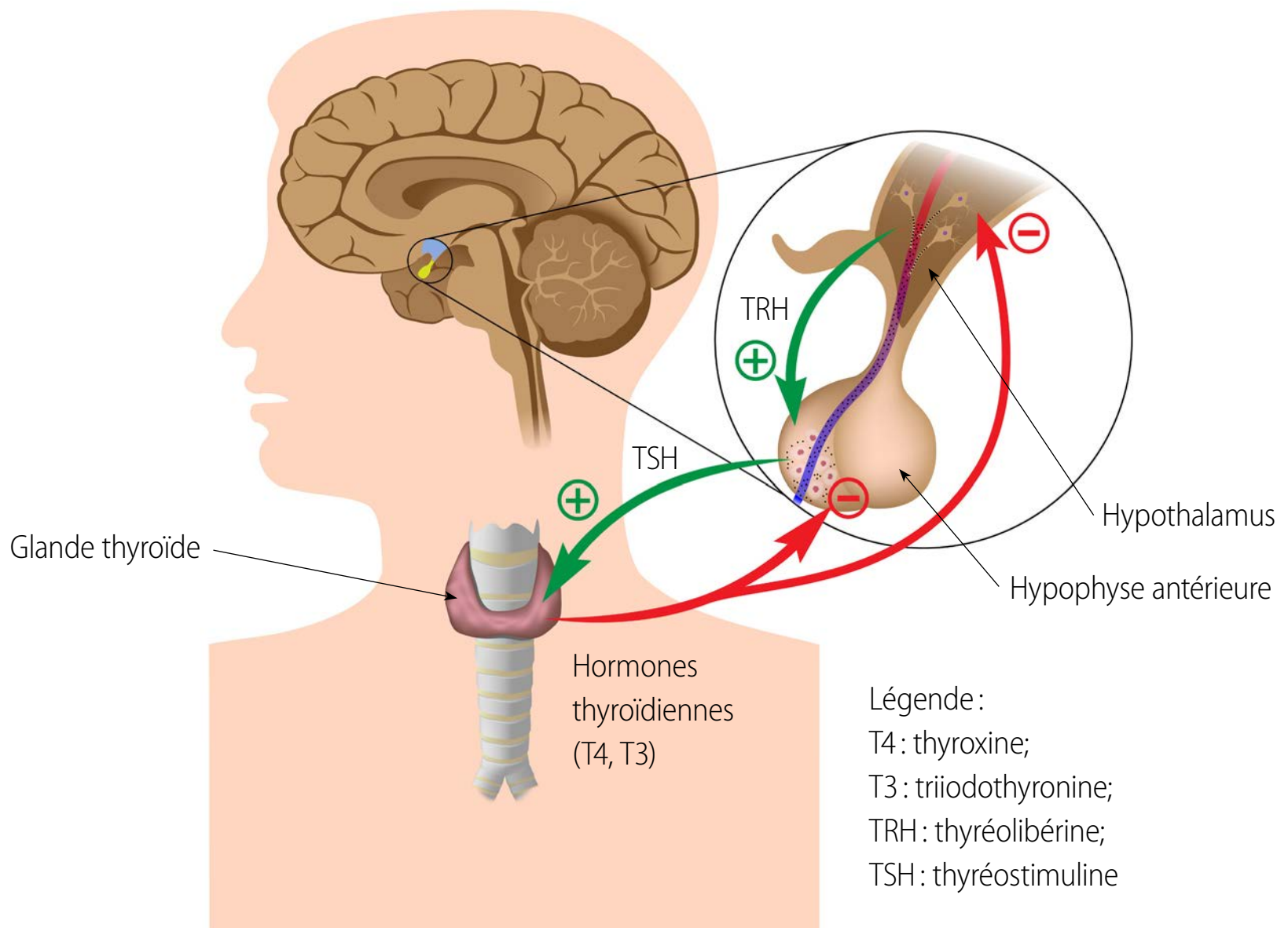
Le traitement de la tempête thyroïdienne ne sera pas discuté dans cet article. Le lecteur peut se référer aux références de l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) et de l'ATA pour obtenir de l'information sur le sujet^{3,4}.

Épidémiologie

L'hypothyroïdie avérée est présente dans 0,2 % à 1 % des grossesses, alors que l'hypothyroïdie subclinique se manifeste chez jusqu'à 5 % des femmes enceintes³.

La maladie de Graves touche 0,1 % à 1,0 % des grossesses¹⁻³. L'hyperthyroïdie gestationnelle transitoire, quant à elle, peut être présente chez 1 % à 3 % des femmes enceintes¹.

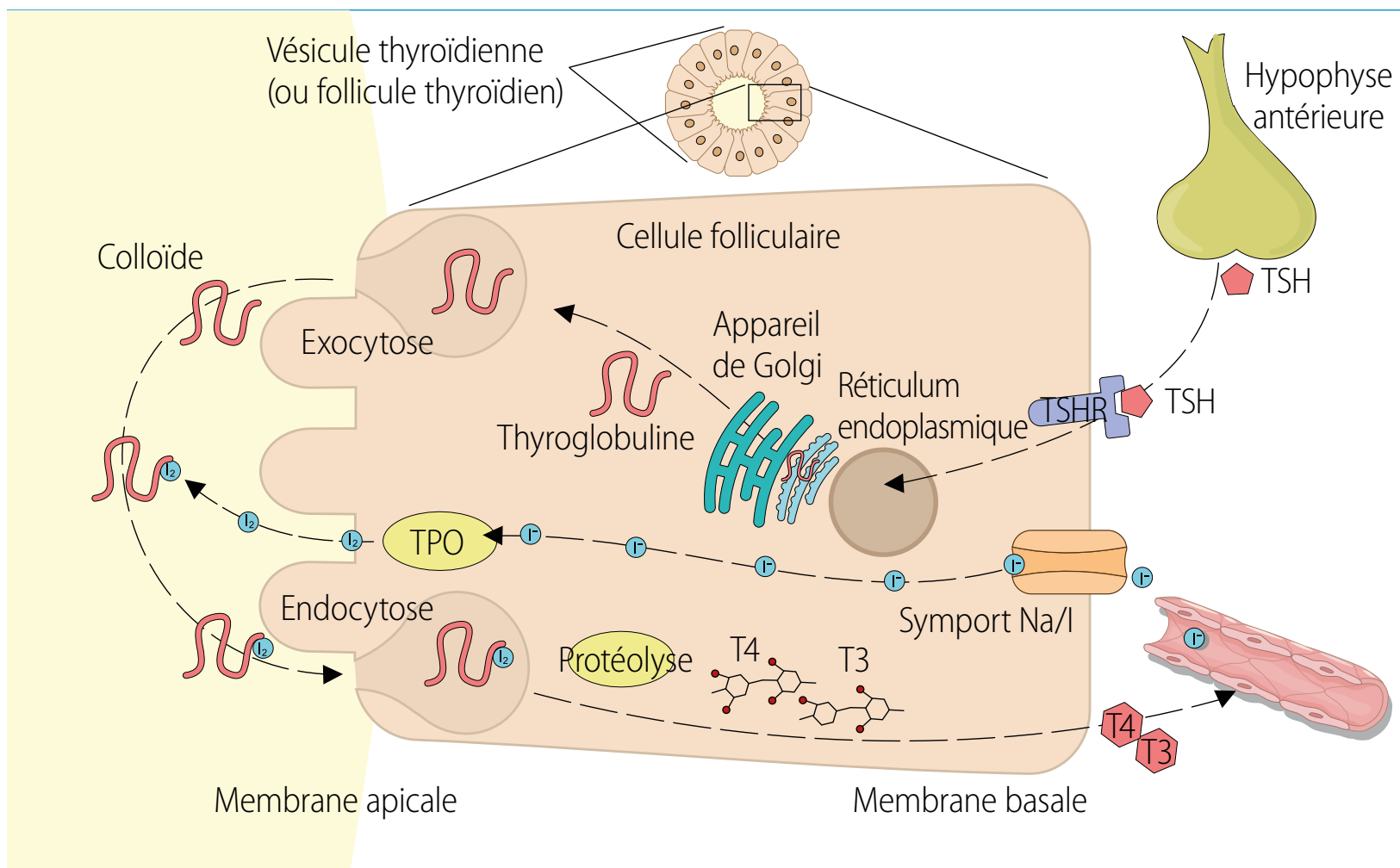
La thyroïdite du post-partum affecte 1 % à 10 % des femmes^{1,3}. Le risque peut atteindre 25 % chez les femmes atteintes d'une autre maladie auto-immune, par exemple le diabète de type 1, et jusqu'à 50 % en présence d'anticorps anti-TPO au premier trimestre¹.



Présentation clinique

Certains symptômes d'hypothyroïdie (fatigue, constipation, gain de poids) et d'hyperthyroïdie (palpitations) peuvent se confondre avec les symptômes de la grossesse. D'autres signes et symptômes plus spécifiques d'hypothyroïdie avérée incluent l'intolérance au froid, les crampes musculaires, la peau sèche, l'œdème et l'hypertension diastolique³. Les femmes atteintes de thyrotoxicose peuvent présenter de l'anxiété, des tremblements, une intolérance à la chaleur, une diaphorèse, une hypertension systolique et une hyperdéfécation^{1,3}. À noter qu'un goitre peut être physiologique en grossesse (augmentation de 10 à 30% du volume de la glande), mais peut aussi être le reflet d'une hypothyroïdie (d'Hashimoto ou par déficit en iode) ou d'une maladie de Graves^{1,3}. Dans ce dernier cas, on peut noter la présence d'une orbitopathie caractéristique et d'une dermopathie incluant un myxoedème^{1,3}. Les symptômes accompagnant la thyroïdite du post-partum varient selon sa phase et sont souvent vagues et non spécifiques¹.

II Synthèse des hormones thyroïdiennes



Légende : I⁻ : ion iodure; I₂ : diiode; Na : sodium; T4 : thyroxine; T3 : triiodothyronine; TSH : thyroïdeostimuline; TPO : thyroperoxydase; TSHR : récepteur de la TSH

La présentation clinique, l'examen physique ainsi que l'évaluation des paramètres de laboratoire orienteront le diagnostic du type de dysthyroïdie.

Physiopathologie

Synthèse des hormones thyroïdiennes chez la mère

Le contrôle de la synthèse des hormones thyroïdiennes s'effectue par l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien (**figure I**). La sécrétion de TSH par l'hypophyse antérieure est dépendante de la thyroïdolibérine (TRH, ou *thyroid releasing hormone*, produite par l'hypothalamus) et des concentrations sériques d'hormones thyroïdiennes (thyroxine [T4] et triiodothyronine [T3]), par des boucles de stimulation et de rétrocontrôle négatif⁵.

Les différentes étapes de la synthèse des hormones thyroïdiennes dans la glande thyroïde sont illustrées à la **figure II**. L'unité fonctionnelle de la glande thyroïde est la vésicule thyroïdienne (ou follicule thyroïdien), composée de cellules folliculaires entourant un espace central nommé « colloïde ». La TSH, suite de sa liaison à son récepteur situé sur la membrane basale des cellules folliculaires, stimule la formation

et la libération d'hormones thyroïdiennes en agissant à diverses étapes de la synthèse intravésiculaire. Un apport adéquat d'iode est essentiel⁵.

La thyroglobuline est synthétisée dans le réticulum endoplasmique, puis mise en réserve dans le colloïde. Sous l'action de la thyroperoxydase (TPO), l'iodure (I⁻) est oxydé en diiode (I₂) qui se liera à la thyroglobuline pour former des précurseurs de T4 et de T3 (monoiodotyrosines et diiodotyrosines). La T4 et la T3 peuvent ultérieurement passer dans la circulation sanguine pour se rendre à leurs sites d'action, où la T4 est transformée en T3. Dans le sang, les hormones thyroïdiennes sont liées à plus de 99 % à une protéine de transport, la TBG (*thyroxin binding globulin*)⁵.

Différents anticorps peuvent affecter la synthèse des hormones, les plus pertinents pour la clinique étant les anticorps anti-TPO et TSI. En empêchant le fonctionnement de la thyroperoxydase, les anticorps anti-TPO bloquent la synthèse et peuvent conduire à une hypothyroïdie (thyroïdite d'Hashimoto). Les anticorps stimulant les récepteurs de la TSH (TSI) stimulent à l'excès la synthèse d'hormones thyroïdiennes (maladie de Graves).

Synthèse des hormones thyroïdiennes chez le fœtus

La thyroïde fœtale concentre l'iode à partir de 10 semaines de grossesse et produit de la T4 et de la T3 à partir d'environ 12 à 14 semaines de grossesse². Jusqu'à 20 semaines, la thyroïde fœtale n'est pas complètement active; le fœtus continue alors de dépendre de l'apport maternel de T4^{1,2}. Dans la deuxième moitié de la grossesse, l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien fœtal est fonctionnel, et la T4 fœtale augmente jusqu'à atteindre des concentrations adultes vers 36 semaines¹. La T3 est présente en quantité beaucoup plus faible que la T4 chez le fœtus, mais en quantité importante au cerveau (60 % à 80 % des valeurs adultes dès la 20^e-26^e semaine)¹. Le passage placentaire actif de l'iode permet au fœtus d'obtenir la quantité nécessaire à sa synthèse d'hormones thyroïdiennes¹.

Impacts de la grossesse sur la fonction thyroïdienne

Durant la grossesse, la synthèse d'hormones thyroïdiennes augmente de près de 50 % pour répondre aux besoins accrus^{1,2}. L'augmentation de la TBG par les œstrogènes contribue majoritairement à augmenter ces besoins, car une synthèse accrue d'hormones thyroïdiennes est alors nécessaire pour combler ses sites de liaisons et empêcher une diminution des concentrations libres (actives)¹. Les besoins d'iode augmentent parallèlement¹.

La stimulation du récepteur de la TSH par le β -hcg permet de contribuer à la production accrue d'hormones thyroïdiennes et diminue les concentrations sériques de TSH par rétrocontrôle négatif^{1,2}. Ainsi, les valeurs de TSH durant la grossesse sont inférieures à celles d'une femme non enceinte, atteignant un nadir vers 10 à 12 semaines¹. La TBG ainsi que les concentrations totales de T4 et T3 augmentent à partir de la septième semaine de grossesse, atteignent un pic à 150 % des niveaux pré-grossesse autour de 16 semaines, puis se maintiennent jusqu'à l'accouchement^{1,2}. Il y a peu ou pas de variation des concentrations de T4 libre¹.

Valeurs de référence de la TSH et de la T4 durant la grossesse

Définir les valeurs de référence normales de la TSH chez les femmes enceintes est un sujet de controverse. Dans les anciennes recommandations, on préconisait une TSH inférieure à 2,5 mUI/L au premier trimestre et inférieure à 3,0 mUI/L aux deuxième et troisième trimestres. Depuis, des études montrant des variations importantes de TSH d'une population à l'autre ont mené à suggérer un écart de valeurs normales plus large que précédemment. Ainsi, l'ATA recommande que les valeurs de référence par trimestre soient établies pour la population locale (ce qui est difficile en pratique), ou bien d'utiliser une plage de 0,1 à 4,0 mUI/L comme valeurs de référence durant la grossesse chez une femme non traitée par lévothyroxine¹. Chez les femmes traitées par lévothyroxine, la TSH visée durant le traitement est inférieure à 2,5 mUI/L¹.

Si on doit mesurer la T4 chez une femme enceinte, la libre est préférée. Si la T4 totale est utilisée, l'ATA suggère d'augmenter la valeur supérieure de référence hors grossesse de 5 % par semaine à partir de la septième semaine de grossesse jusqu'à obtenir 1,5 fois la valeur à 16 semaines^{1,6}. Il en est de même pour la T3 totale.

Impact de l'hypothyroïdie sur le déroulement de la grossesse

Hypothyroïdie avérée

L'hypothyroïdie avérée non traitée augmente le risque de complications obstétricales et d'atteinte du développement neurologique chez l'enfant. Les complications obstétricales associées incluent les avortements spontanés, la prématurité, le faible poids de naissance, le décollement placentaire, l'hypertension gestationnelle et, possiblement, la mortalité fœtale et périnatale^{1,3,6}. Les hormones thyroïdiennes sont essentielles au développement normal du cerveau du fœtus dès le début de la grossesse^{2,6}. On observe en effet, chez les enfants de patientes hypothyroïdiennes, un impact négatif sur leur développement neuropsychologique, leur quotient intellectuel et leur apprentissage à l'école⁶. Le traitement par lévothyroxine est essentiel chez ces femmes et il permet d'éviter ou de minimiser ces risques^{1,3}.

Hypothyroïdie subclinique

Les données sur les risques de l'hypothyroïdie subclinique et sur les bienfaits de son traitement en matière de complications obstétricales et néonatales sont divergentes. Ainsi, son dépistage universel, plutôt qu'un dépistage ciblé en fonction des facteurs de risque, est sujet à controverse^{1,3,6}. Au Québec, en général, un dépistage universel de l'hypothyroïdie est effectué en début de grossesse.

À titre d'exemple, une méta-analyse portant sur l'impact de l'hypothyroïdie subclinique, publiée en 2016, a conclu à un risque accru d'avortement spontané/perte fœtale (10 études; RR 2,01 [IC 95 % 1,66-2,44]), de décollement placentaire (7 études; RR 2,14 [IC 95 % 1,33-3,70]), de rupture prématurée préterme des membranes (6 études; RR 1,43 [IC 1,04-1,95]) et de décès néonatal (6 études; RR 2,58 [IC 95 % 1,41-4,73])⁷. Une absence d'association a été observée pour les autres complications évaluées (incluant la prématurité, les troubles hypertensifs, le diabète gestationnel, le placenta prævia et le faible poids de naissance)⁷.

Les anticorps anti-TPO semblent avoir un rôle à jouer dans l'augmentation des risques de développer une hypothyroïdie, des complications obstétricales et néonatales¹. Selon les nouvelles recommandations, la décision d'instaurer un traitement durant la grossesse devrait tenir compte à la fois de la TSH et de la présence d'anticorps anti-TPO¹. Les anticorps anti-TPO traversent le placenta, mais ils n'ont pas été associés à une anomalie de la fonction thyroïdienne chez le fœtus^{1,3}.

En ce qui concerne le développement neurologique, une méta-analyse de 11 études, publiée en 2018, a conclu à une association significative entre l'hypothyroïdie subclinique et des indicateurs d'atteinte du développement intellectuel (RC 2,14 [IC 95 % 1,20-3,83], $p = 0,01$)⁸. On y a conclu toutefois à l'absence de preuves de risque accru de troubles du déficit de l'attention avec/sans hyperactivité (TDAH) ou d'autisme. Une limite majeure de cette méta-analyse est la différence dans les définitions d'hypothyroïdie utilisées. Des femmes ayant une hypothyroïdie « avérée » ont pu être classifiées à tort comme ayant une hypothyroïdie « subclinique » et favoriser des associations positives. Ainsi, il n'est pas clair qu'un réel lien existe entre l'hypothyroïdie subclinique et l'atteinte du développement neurologique chez l'enfant.

Deux études incluses dans cette méta-analyse ont évalué l'impact du traitement par lévothyroxine sur le développement neurologique dans des cas d'hypothyroïdie subclinique maternelle, sans pouvoir démontrer de bienfait du traitement^{9,10}. Une limite importante de ces deux études est le stade de grossesse auquel les femmes ont instauré le traitement par lévothyroxine (13 à 17 semaines de grossesse). Une concentration adéquate d'hormones thyroïdiennes est essentielle dès le début de la grossesse pour le développement du cerveau. On ne peut exclure la possibilité d'une plus grande efficacité lorsque le traitement est entrepris plus précocement.

III Traitement de l'hypothyroïdie en planification de grossesse et durant la grossesse

Situation clinique	Doses initiales de lévothyroxine suggérées*	Gradation de la recommandation et niveau de preuves de l'ATA ¹
Hypothyroïdie avérée connue avant la grossesse	■ Prégrossesse : ajuster pour obtenir une TSH < 2,5 mUI/L¹ ■ En début de grossesse : augmenter la dose de 20 % à 30 % dès la confirmation de la grossesse et faire une TSH¹	Recommandation forte; preuves de qualité moyenne
Hypothyroïdie avérée diagnostiquée durant la grossesse (TSH > 10 mUI/L)	■ 1 à 2 mcg/kg po die ou 100 mcg po die (ACOG³) ■ 1,6 mcg/kg/jour (Lexicomp¹⁴) ■ 1,7 mcg/kg/jour, considérer une dose plus faible si maladie cardiovasculaire (monographie de Synthroid¹⁷)	Recommandation forte; preuves de qualité moyenne
Infertilité ou histoire d'avortement spontané	■ Histoire d'avortement spontané ou de perte fœtale, euthyroïdie et anticorps anti-TPO + : considérer débuter avant la grossesse 25 à 50 mcg po die (ATA¹)	Recommandation faible; preuves de faible qualité
	■ Infertilité et hypothyroïdie subclinique : considérer débuter 25 à 50 mcg po die (ATA¹)	Recommandation faible; preuves de faible qualité
	■ Infertilité : traiter si TSH > 4 mUI/L, considérer traiter si TSH entre 2,5 à 4 mUI/L (ARSM¹²)	Recommandation de l'ARSM
Techniques de reproduction assistée, fécondation <i>in vitro</i>	■ Technique de reproduction assistée, euthyroïdie et anticorps anti-TPO + : envisager 25 à 50 mcg po die (ATA¹)	Recommandation faible; preuves de faible qualité
	■ Fécondation <i>in vitro</i> et TSH > 2,5 mUI/L : traiter pour obtenir une TSH < 2,5 mUI/L avant la procédure d'hyperstimulation ovarienne contrôlée (ATA¹)	Recommandation forte; preuves de qualité moyenne
Hypothyroïdie subclinique durant la grossesse	Voir tableau IV pour le diagnostic et le traitement de l'hypothyroïdie subclinique durant la grossesse.	
Thyroïdite du post-partum	■ Allaitement ou planification de grossesse : obtenir une TSH < 2,5 mUI/L. Sinon, aucun traitement si TSH < 10 mUI/L et patiente asymptomatique (ATA¹)	Recommandation faible; preuves de qualité moyenne

* Se référer au texte pour la fréquence suggérée de la mesure de la TSH ainsi que pour l'ajustement en post-partum.

ACOG : American College of Obstetricians and Gynecologists; ARSM : American Society for Reproductive Medicine; ATA : American Thyroid Association; TSH : thyroïdostimuline

Il a été démontré qu'un traitement par lévothyroxine en présence d'hypothyroïdie subclinique était efficace pour diminuer le risque d'avortement spontané/perte fœtale et de prématurité, dans quelques études, mais inefficace dans d'autres. L'effet pourrait

IV Points clés de l'ATA sur le diagnostic et le traitement de l'hypothyroïdie subclinique durant la grossesse^{1*}

Dépistage de l'hypothyroïdie durant la grossesse

- En début de grossesse, par la mesure de la TSH

Tests diagnostiques

- TSH < 0,1 mUI/L : considérer une thyrotoxicose
- TSH 0,1 à 2,5 mUI/L : absence d'intervention (euthyroïdie)
- TSH > 2,5 mUI/L : doser les anticorps anti-TPO

Indications de traitement par lévothyroxine

Recommandation forte :

- Traiter si TSH > 10 mUI/L
- Traiter si TSH entre 4,0 et 10 mUI/L en présence d'anticorps anti-TPO
- Ne pas traiter si TSH < 4,0 mUI/L en l'absence d'anticorps anti-TPO

Recommandation faible :

- Traiter si TSH entre 4 et 10 mUI/L en l'absence d'anticorps anti-TPO
- Traiter si TSH entre 2,5 et 4 mUI/L en présence d'anticorps anti-TPO

Posologie initiale (TSH < 10 mUI/L)**

- 1 mcg/kg/jour^{14,17}
- 50 mcg po die^{1,6}

Suivi de la TSH après l'instauration du traitement

- TSH toutes les 4 semaines, jusqu'à environ 20 semaines, puis au moins une fois autour de 30 semaines de grossesse
- TSH visée < 2,5 mUI/L

Ajustement en post-partum

- Envisager d'interrompre le traitement le lendemain de l'accouchement, en particulier si la dose est ≤ 50 mcg/jour
- TSH 6 semaines post-partum

* Les femmes qui étaient déjà sous traitement avant de tomber enceintes sont exclues (voir tableau III pour ces femmes).

** Une TSH > 10 mUI/L est une hypothyroïdie avérée, voir Tableau III.

TSH : thyroïdostimuline; ATA : American Thyroid Association

être plus important en présence d'anticorps anti-TPO et lorsque le traitement est entrepris précocement durant la grossesse¹¹.

Dans l'analyse de toutes ces données sur l'impact de l'hypothyroïdie subclinique et de son traitement, une limite majeure est la différence dans les définitions de l'hypothyroïdie utilisées. D'autres limites incluent la divergence dans la prise en considération ou non de la présence d'anticorps anti-TPO, et le stade de grossesse auquel le traitement est entrepris.



Cas clinique n° 1 2/2

En consultant le Dossier Santé Québec, vous constatez qu'elle a eu une TSH de 1,8 mUI/L trois mois avant la grossesse. Elle a des anticorps anti-TPO (mesure d'il y a deux ans). Les symptômes de constipation et de fatigue peuvent être des symptômes d'hypothyroïdie, mais ils sont aussi typiques des symptômes présents en début de grossesse. Bien que sa TSH d'il y a trois mois ait été normale, vous convenez avec son médecin d'augmenter la dose de lévothyroxine à 112 mcg po die dès maintenant et de faire une TSH. Une TSH de contrôle est prévue dans un mois, puis chaque mois jusqu'à 20 semaines de grossesse, puis une fois au début du troisième trimestre, en visant une TSH inférieure à 2,5 mUI/L. La dose de lévothyroxine peut être diminuée à la dose pré-grossesse, soit 88 mcg po die, dès le lendemain de l'accouchement, en prenant soin de prévoir une TSH de contrôle six semaines post-partum. Après avoir validé l'absence de facteurs de risque d'anomalie du tube neural, vous lui recommandez une multivitamine de grossesse contenant 1 mg d'acide folique et 150 mcg d'iode à prendre le soir, de façon à l'espacer de plus de quatre heures de la prise de la lévothyroxine. Vous lui suggérez également des mesures non pharmacologiques pour soulager sa constipation, et un traitement pharmacologique au besoin.

Hypothyroïdie subclinique et infertilité

Certains chercheurs ont rapporté une prévalence plus élevée d'hypothyroïdie subclinique chez les femmes infertiles, surtout lors de problèmes ovulatoires et, parfois, en présence d'infertilité inexplicée^{1,12}. L'ATA et l'American Society of Reproductive Medicine (ARSM) reconnaissent que les données sont insuffisantes pour se prononcer pour ou contre un traitement de routine de l'hypothyroïdie subclinique en l'absence d'anticorps anti-TPO^{1,12}. Ils suggèrent d'envisager de commencer un traitement par lévothyroxine à faible dose avant la grossesse chez certaines femmes, p. ex. lors d'avortement spontané sans cause identifiée, ou pour prévenir la progression de l'hypothyroïdie durant la grossesse.

Selon l'ATA, lors de la procréation médicalement assistée impliquant une fécondation *in vitro* (FIV), les données indiquent que l'efficacité est probablement affectée par l'hypothyroïdie subclinique et que cet effet est dose-dépendant¹.

Impact de l'hyperthyroïdie sur le déroulement de la grossesse

Alors que l'hyperthyroïdie subclinique et l'hyperthyroïdie gestationnelle transitoire ne sont pas liées à des complications obstétricales, l'hyperthyroïdie franche augmente le risque de pertes fœtales, de prématurité, de restriction de la croissance intra-utérine, d'hypertension gestationnelle et de pré-éclampsie^{1,3,6}.

Du côté foetal, le système thyroïdien peut être affecté de plusieurs façons à partir du moment où il est fonctionnel, soit à partir de 20 semaines. D'abord, le risque d'hyperthyroïdie foetale est secondaire au passage placentaire des anticorps TSI et est proportionnel à leur concentration. Celle-ci peut demeurer élevée malgré une thyroïdectomie ou un traitement antérieur par l'iode 131 ayant rendu la mère euthyroïdienne ou hypothyroïdienne^{1,3,6,13}. Puisque les TSI peuvent rester jusqu'à un à trois mois de vie chez le nourrisson, ils sont aussi responsables de maladie de Graves néonatale, laquelle touche jusqu'à 1 % à 5 % des bébés nés d'une mère ayant une maladie de Graves. S'il y a aussi exposition *in utero* aux antithyroïdiens, les symptômes peuvent être retardés jusqu'à deux à cinq jours de vie, le temps que ceux-ci soient éliminés¹³.

Ensuite, l'hypothyroïdie foetale secondaire à l'exposition aux antithyroïdiens, ou très rarement à l'action bloquante d'anticorps sur les récepteurs de la TSH, est possible. Finalement, l'hypothyroïdie néonatale centrale par engourdissement de l'axe thyroïdien suite à une exposition *in utero* prolongée à un excès d'hormones thyroïdiennes maternelles est décrite^{1,3,6}.

En présence d'anticorps TSI ou de prise d'antithyroïdien, une surveillance échographique foetale est recommandée. Un goitre foetal peut être autant un signe d'hypothyroïdie que d'hyperthyroïdie. D'autres signes tels une tachycardie, une maturation osseuse accélérée, des symptômes d'insuffisance cardiaque et un hydrops suggèrent une hyperthyroïdie foetale^{1,3,6}.

Approche pharmacologique de l'hypothyroïdie

Tous les experts et les directives cliniques s'entendent sur l'importance de traiter adéquatement l'hypothyroïdie avérée durant la grossesse. Les principes de traitement sont discutés dans cette section ainsi qu'au **tableau III**. D'autres situations cliniques où un traitement peut être envisagé sont présentées aux **tableaux III** et **IV**, en mettant l'accent sur la posologie de lévothyroxine et les suivis recommandés lorsqu'on décide d'instaurer un traitement. Le **tableau IV** résume les points clés sur le diagnostic et le traitement de l'hypothyroïdie subclinique suggérés par l'ATA.

Choix du traitement : lévothyroxine

Comme pour la population générale, le traitement de l'hypothyroïdie durant la grossesse et l'allaitement est la lévothyroxine. De plus, durant la première moitié de la grossesse, le passage placentaire de la T4 maternelle est essentiel au développement du cerveau du fœtus : la T4 est déiodinée localement, au cerveau, en T3. Le cerveau foetal est relativement imperméable à la T3, c'est donc la T4 qui doit s'y rendre et y être déio-

Va Malformations décrites à la suite d'une exposition in utero aux antithyroïdiens*

Études	Définition des variables	Résultats			Conclusions/ Commentaires
		Propylthiouracil (PTU)	Méthimazole (MMI)	Groupe(s) témoin(s)	
Seo GH, et coll., 2018²² Utilisation d'une base de données de santé nationale en Corée du Sud	Médicament : ≥ 1 prescription 26 à 38 sem. avant l'accouchement Malformations : avant l'âge d'un an	n = 9 913 Malformations : 7,0 % Embryopathie MMI* : 0,12 %	n = 1120 Malformations : 8,1 % Embryopathie MMI* : 0,71 %	Population coréenne Malformations : 5,9 % Embryopathie MMI* : 0,07 %	Différence significative pour PTU et MMI seuls comparé à la population générale
Andersen SL, et coll., 2017²³ Utilisation d'une base de données populationnelle en Suède	Médicament : ≥ 1 prescription entre 6 mois prégrossesse et 11 sem. de grossesse Malformations : avant l'âge de deux ans	n = 218 Malformations : 6,4 % 13 catégories d'anomalies évaluées : prise associée à anomalies de l'oreille (2 cas) et du système urinaire (3 cas)	n = 162 Malformations : 6,8 % 13 catégories d'anomalies évaluées : prise associée à anomalies cardiaques septales (6 cas)	Prise hors grossesse : n = 1551; 8,8 % malformations Jamais exposé : 8 % malformations	Absence de risque accru (global) Peu de cas pour analyse par catégorie Embryopathie MMI* : 1 cas atrésie choanes (prise de PTU+ MMI)
Lo JC, et coll., 2015²⁴ Utilisation d'une base de données populationnelle aux États-Unis (Caroline du Nord)	Médicament : prescriptions; moment de prise non précisé Malformations : âge des enfants non précisé	n = 507 Malformations : 3 % Malformations chez les 74 cas traités aussi 2 mois prégrossesse : 5,4 % (4/74), contre 2,5 % non exposées	n = 30 Malformations : 3,3 % Malformations chez les 5 cas traités aussi 2 mois prégrossesse : aucune	Thyrotoxicose sans prise de PTU/MMI : n = 1171, 4,4 % malformations	Absence de risque accru, pas de patron observé dans les anomalies

* Le tableau complet se divise en trois parties : Va, Vb et Vc.

dinée localement¹. L'extrait thyroïdien lyophilisé (p. ex., Thyroid^{MD}) est déconseillé. Le ratio T3:T4 de cet extrait étant plus élevé que la normale, il pourrait empêcher le transfert placentaire d'une quantité adéquate de T4¹.

La lévothyroxine est habituellement bien tolérée, les effets indésirables possibles étant plutôt liés à la prise d'une dose trop élevée pour la patiente (p. ex., palpitations, nervosité, intolérance à la chaleur)¹⁴. Les conseils à prodiguer sur l'administration ainsi que sur les principales interactions avec les médicaments en vente libre sont présentés dans le tableau « **Conseils aux patientes** ».

Vb Malformations décrites à la suite d'une exposition in utero aux antithyroïdiens*

Études	Définition des variables	Résultats			Conclusions/ Commentaires
		Propylthiou-racil (PTU)	Méthimazole (MMI)	Groupe(s) témoin(s)	
Andersen SL, et coll., 2013²⁵ Utilisation d'une base de données populationnelle au Danemark	Médicament : ≥ 1 prescription entre 6 mois prégrossesse et 10 sem. de grossesse Malformations : avant l'âge de deux ans	n = 564 Malformations : 8,0 % 13 catégories évaluées : prise associée à anomalies visage/cou (3 cas) et système urinaire (5 cas) Embryopathie MMI* : 1 cas (Aplasia cutis)	n = 1097 Malformations : 9,1 % 13 catégories évaluées : prise associée à 7 catégories d'anomalies Embryopathie MMI* : 1,5 %	Prise hors grossesse : n = 3542; 5,4 % malformations Jamais exposé : 5,7 % malformations	Différence significative pour PTU et MMI seuls comparé aux groupes témoins
Korelitz JJ, et coll., 2013²⁶ Utilisation d'une base de données de réclamations aux États-Unis	Médicament : ≥ 1 prescription 6 mois prégrossesse ou durant la grossesse Malformations : avant l'âge d'un an	n = 915 Malformations : 7,2 %	n = 108 Malformations : 5,6 %	Thyrotoxicose sans prise de PTU/MMI : n = 5932; 6,6 % malformations Sans thyrotoxicose et non exposés : 5,9 % malformations	Absence de risque accru pour PTU seul ou MMI seul.
Yoshihara A, et coll., 2012²⁷ Questionnaire auprès de femmes suivies pour une maladie de Graves au Japon	Informations obtenues par questionnaire à la première visite post-partum Médicament : prise T1 (0-12 sem.)	n = 1578 Malformations majeures : 1,9 %	n = 1426 Malformations majeures : 4,1 % Embryopathie MMI* : 1,7 %	Maladie de Graves sans traitement T1 : n = 2065; 2,1 % malformations majeures	Différence significative pour MMI vs témoin (p = 0,002)

* Le tableau complet se divise en trois parties : Va, Vb et Vc.

Ajustement de la dose chez les femmes enceintes déjà traitées en prégrossesse

Au total, 50 % à 85 % des femmes traitées par lévothyroxine ont besoin d'augmenter leur dose durant leur grossesse pour répondre au besoin accru décrit précédemment^{1,6}. L'augmentation nécessaire pour maintenir la TSH inférieure à 2,5 mUI/L

Vc Malformations décrites à la suite d'une exposition in utero aux antithyroïdiens*

Études	Définition des variables	Résultats			Conclusions/ Commentaires
		Propylthiouracil (PTU)	Méthimazole (MMI)	Groupe(s) témoin(s)	
Chen C-H, et coll., 2011²⁸ Utilisation de bases de données populationnelles à Taïwan	Médicament : ≥ 1 ordonnance durant la grossesse	n = 630 (82 % T1) Malformations majeures : 0,79 %	n = 73 (89 % T1) Malformations majeures : aucune	Hyperthyroïdie sans PTU/MMI : n = 2127; 0,71 % malformations majeures Sans hyperthyroïdie et non exposé : n = 14 150; 0,65 % malformations majeures	Absence de risque accru
Rosenfeld H et coll., 2009²⁹ Étude de cohortes prospective à partir d'un CIT en Israël	Informations obtenues par questionnaire Médicament : prise T1 (4-13 sem.) Malformations avant l'âge de six ans	n = 115 grossesses Malformations majeures : 1,25 %		N = 1141 Malformations majeures : 3,2 %	Absence de risque accru
Di Gianantonio E et coll., 2001³⁰ Étude de cohortes prospectives à partir de CIT en Europe	Informations obtenues par questionnaire Médicament : prise T1 (MMI ou CBZ) Malformations : avant l'âge d'un an		n = 241 Malformations majeures : 3,3 % Embryopathie MMI* : 0,8 % (2 cas)	Non exposé, n = 1089; 2,1 % malformations majeures	Absence de risque accru Embryopathie MMI noté (2 cas)
Momotani N, et coll., 1984³¹ Questionnaire à la première visite PP, Japon	Informations obtenues par questionnaire à la première visite post-partum Médicament : prise T1		n = 243 Malformations majeures : 0,8 % Embryopathie MMI** : 1 cas	n = 400; 0,5 % malformations majeures	Absence de risque accru

CBZ : carbimazole; CIT : centre d'information en tératologie; MMI : méthimazole; PTU : propylthiouracil; T1 : premier trimestre

* Le tableau complet se divise en trois parties : Va, Vb et Vc.

** Embryopathie MMI : définie par la présence d'au moins une des anomalies suivantes trouvées dans l'embryopathie au méthimazole : Aplasia cutis, omphalocèle, anomalie du canal omphalomésentérique, atrésie œsophage, atrésie des choanes, fistule trachéo-œsophagienne

Conseils aux patientes^{1,14}

Hypothyroïdie

- Renseigner sur l'indication de traitement et l'ajustement de la dose attendu durant la grossesse et le post-partum.
- Prendre la dose de la même façon chaque jour, idéalement à jeun et au moins 30 minutes avant le petit-déjeuner. Une autre option consiste à prendre la dose trois à quatre heures après le dernier repas de la journée.
- Conseiller sur les effets indésirables possibles (essentiellement des symptômes d'hyperthyroïdie) qui pourraient nécessiter un ajustement de la dose.
- Suggérer d'espacer de quatre heures la prise de multivitamines, de fer, de calcium ou d'antiacides et celle de lévothyroxine.

Hyperthyroïdie

- Renseigner sur les bienfaits du traitement.
- Conseiller sur la posologie du traitement prescrite.
- Conseiller sur l'innocuité pour le bébé :
 - Rappeler le risque de base de malformations majeures dans la population générale qui est de l'ordre de 2 à 3 % à la naissance.
 - Propylthiouracil et grossesse :
 - Les données sont nombreuses et ne font pas état d'un risque accru de malformations majeures.
 - Certaines études ont observé un risque accru de malformations (1 % à 2 % de risque supplémentaire) lorsque les anomalies mineures étaient aussi prises en considération dans l'évaluation. Ce risque reste à confirmer.
 - Il s'agit du premier choix de traitement au premier trimestre.
 - Un effet réversible sur la fonction thyroïdienne fœtale est possible après une exposition au deuxième ou troisième trimestre. Le suivi par le médecin permettra d'ajuster la dose afin de minimiser ce risque.
 - Méthimazole et grossesse :
 - Lors d'une utilisation durant l'organogenèse (surtout entre six et dix semaines de grossesse), un risque accru d'anomalies est décrit (discuter de la nature des anomalies décrites), entre 0 % et 1,7 % des bébés exposés selon les études.
 - Un effet réversible sur la fonction thyroïdienne fœtale est possible après une exposition au deuxième ou troisième trimestre. Le suivi par le médecin permettra d'ajuster la dose afin de minimiser ce risque.
 - Propylthiouracil et méthimazole durant l'allaitement :
 - L'utilisation est possible durant l'allaitement, pour des doses allant jusqu'à 450 mg par jour (PTU) ou 20 mg par jour (MMI). Pour des doses plus élevées, une évaluation au cas par cas est suggérée.
- Certains effets indésirables rares nécessitent une consultation médicale immédiate :
 - Hépatotoxicité : prurit, ictère, selles pâles, urine foncée, douleur au quadrant supérieur droit de l'abdomen.
 - Agranulocytose : fièvre avec ou sans mal de gorge, frissons, diarrhées ou myalgies, ecchymoses anormales, éruptions cutanées.

Suivi et surveillance de la thérapie

Hypothyroïdie

- Ajustement rapide de la dose lors de la découverte d'une grossesse.
- Suivi de la TSH toutes les quatre semaines jusqu'à environ 20 semaines, puis au moins une fois autour de 30 semaines de grossesse. Une TSH est aussi suggérée quatre semaines après un changement de dose de lévothyroxine.
- TSH visée < 2,5 mUI/L chez les femmes sous traitement par lévothyroxine.
- Chez la plupart des femmes en post-partum, retourner à la dose pré-grossesse dès le lendemain de l'accouchement.

Hyperthyroïdie

- Évaluation du traitement avec le médecin traitant à la découverte d'une grossesse.
- Ajuster la dose pour maintenir une T4 libre à la limite supérieure de la normale ou légèrement au-dessus de la limite supérieure normale. L'ajustement se fait aussi en fonction du suivi échographique fœtal.
- La femme traitée doit consulter un médecin en présence de symptômes suggérant une hépatotoxicité ou une agranulocytose.

fait habituellement au premier trimestre^{6,15}. L'amplitude de l'augmentation dépend de la TSH pré-grossesse et de la présence ou non de tissu thyroïdien fonctionnel^{1,6}.

Après la confirmation d'une grossesse, il est recommandé d'augmenter d'emblée la dose de lévothyroxine de 20 % à 30 %, par une augmentation de la dose quotidienne ou encore en augmentant la dose pré-grossesse de deux comprimés par semaine^{1,6,15,16}. D'autres auteurs ont rapporté la possibilité d'ajuster la dose uniquement en fonction de la TSH, en autant qu'un suivi précoce et fréquent (p. ex., toutes les deux semaines en début de grossesse) soit possible pour détecter rapidement un besoin d'augmentation de la dose¹⁵. Toutes ces stratégies ont démontré des résultats similaires. Les femmes ayant une TSH pré-grossesse inférieure à 1,5 mUI/L ou une dose pré-grossesse de lévothyroxine ≥ 100 mcg pourrait nécessiter une augmentation moindre de leur dose¹⁶. L'ACOG suggère que les femmes sans réserve thyroïdienne (p. ex., thyroïdectomie ou traitement antérieur à l'iode 131) choisissent l'augmentation empirique de la dose³. Idéalement, ce plan devrait être discuté avant la grossesse.

Chez les femmes sous traitement par lévothyroxine qui planifient une grossesse, l'ATA et l'Endocrine Society suggèrent d'envisager un ajustement de la dose, de



Cas clinique n° 2 2/2

Vous expliquez à Mme SJ qu'un traitement par l'iode 131 permettrait de corriger le problème, avec un faible taux de récurrence. Si elle choisit cette option, elle devra attendre six mois avant de tomber enceinte et s'assurer que sa fonction thyroïdienne sera normale avant la grossesse. Si elle a des anticorps TSI, ils peuvent persister durant la grossesse, et le médecin fera un suivi en conséquence. Un traitement à vie par lévothyroxine sera probablement nécessaire, avec un ajustement de la dose dès la confirmation de la grossesse. En ce qui a trait au traitement antithyroïdien, si cette option est choisie, le propylthiouracil est habituellement préféré en vue d'une grossesse et durant le premier trimestre. Même si on ne peut exclure une faible augmentation du risque d'anomalies, de l'ordre de 1 % à 2 % par rapport au risque de base et probablement mineures, l'ensemble des données au premier trimestre n'indique pas de risque accru de malformations majeures. Le traitement permet habituellement de retrouver une fonction thyroïdienne normale en l'espace de huit semaines.

manière à atteindre une TSH inférieure à 2,5 mUI/L avant la conception^{1,6}. Après la confirmation d'une grossesse, la dose doit être ajustée le plus rapidement possible pour diminuer le risque de présenter une hypothyroïdie.

Pour l'ajustement en fonction de la TSH, des auteurs ont suggéré des augmentations de la dose quotidienne semblables à cette charte (utiliser la plus petite augmentation de l'écart si la dose prise est inférieure à 125 mcg par jour)^{6,15}:

- TSH entre 2,5 et 4 mUI/L : de 12,5 à 25 mcg
- TSH entre 4 et 10 mUI/L : de 25 à 50 mcg
- TSH entre 10 et 20 mUI/L : de 50 à 75 mcg
- TSH > 20 mUI/L : de 75 à 100 mcg

Cette méthode peut aussi inspirer l'ajustement des doses lors des suivis subséquents de la TSH durant la grossesse.

Suivis durant la grossesse après l'ajustement initial de la dose

Lors d'un traitement par lévothyroxine, quelle que soit la situation clinique (hypothyroïdie avérée ou hypothyroïdie subclinique), la TSH visée est < 2,5 mUI/L, ou encore la moitié inférieure de l'intervalle normal pour les femmes enceintes¹. L'ATA suggère de doser la TSH toutes les quatre semaines, jusqu'à 20 semaines de grossesse, puis une fois autour de 30 semaines de grossesse¹. Chez les femmes sans traitement, un suivi peut aussi être recommandé pour certaines situations cliniques à risque d'élévation de la TSH (p. ex., antécédent d'hémithyroïdectomie, présence d'anticorps anti-

TPO)^{1,6}. Il n'y a pas de suivi obstétrical particulier suggéré, sauf pour les femmes hypothyroïdiennes suite à un traitement définitif d'une maladie de Graves (par résection chirurgicale ou iode 131) et chez qui les anticorps TSI sont toujours présents¹.

Ajustement en post-partum et suivi néonatal

En général, la dose de lévothyroxine peut être réduite à la dose prégrossesse dès le lendemain de l'accouchement^{1,6}. Pour toutes les femmes traitées durant la grossesse, une mesure de la TSH est suggérée six semaines post-partum¹.

L'hypothyroïdie congénitale fait partie des maladies dépistées chez tous les nouveau-nés dans le cadre du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire¹⁸. À l'exception des nouveau-nés à risque de maladie de Graves néonatale (voir la section « Impact de l'hyperthyroïdie sur le déroulement de la grossesse »), aucun suivi supplémentaire au suivi de routine n'est requis chez le nouveau-né.

La lévothyroxine est compatible avec l'allaitement. Une euthyroïdie est importante pour maintenir une production de lait adéquate.

Suppléments d'iode

Une déficience sévère en iode empêche la synthèse d'hormones thyroïdiennes chez la mère et le fœtus, et elle peut entraîner des complications de l'hypothyroïdie sévère ainsi que le crétinisme chez l'enfant (déficit intellectuel majeur avec surdité, mutisme et rigidité motrice)^{1,6}. Un déficit léger à modéré en iode peut aussi affecter la fonction thyroïdienne chez certaines personnes^{1,6}.

Pour prévenir les carences en iode, Santé Canada recommande un apport minimal quotidien de 220 mcg durant la grossesse et de 290 mcg durant l'allaitement, incluant l'apport nutritionnel et sous forme de supplément vitaminique¹⁹. Pour que ces besoins soient satisfaits, l'ATA et l'Endocrine Society recommandent la prise d'un supplément vitaminique contenant au moins 150 mcg d'iode, sous forme d'iodure de potassium ou d'iodate, durant la grossesse^{1,6}. La prise devrait idéalement débuter trois mois avant la grossesse, sinon, le plus tôt possible après sa confirmation¹.

Au Canada, les déficits importants en iode sont rares. L'*Enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS)* a révélé une concentration d'iode urinaire médiane chez les Canadiens de 1,06 µmol/L pour la période de 2009 à 2011²⁰. Ce taux demeure dans les valeurs normales suggérées par l'OMS (entre 0,79 et 1,57 µmol/L)²⁰. L'*ECMS* a tout de même révélé une carence modérée (concentration urinaire entre 0,16 et 0,39 µmol/L) chez 7 % de la population et une carence légère chez 22 % des Canadiens. Ainsi, la prise d'un supplément est pertinente pour notre population.

Approche pharmacologique de l'hyperthyroïdie

Le traitement de la maladie de Graves chez la femme enceinte se fait par l'utilisation des antithyroïdiens de synthèse, soit le méthimazole (MMI) ou le propylthiouracil (PTU). La préférence entre ces deux options variera en fonction du stade de grossesse. L'usage de l'iode 131 est contre-indiqué durant la grossesse (se référer à la section « Iode 131 et grossesse »). La thyroïdectomie pourrait être une option chez certaines femmes; toutefois elle est rarement pratiquée durant la grossesse¹.

Les antithyroïdiens inhibent la synthèse des hormones thyroïdiennes en affectant la transformation d'ions iodures en forme active d'iode, ainsi qu'en diminuant le couplage de monoiodotyrosine et de diiodotyrosine²¹. L'efficacité à normaliser la fonction thyroïdienne prend un à deux mois à se manifester¹. Le PTU inhibe aussi partiellement la conversion périphérique de T4 en T3³.

Objectifs du traitement

Les objectifs sont de prévenir les complications de la thyrotoxicose pour la mère et pour l'embryon/fœtus. Sur le plan embryonnaire et fœtal, les risques à considérer sont¹ :

- Au premier trimestre : risque de malformations congénitales à la suite de l'exposition durant l'organogenèse (entre 4 et 11 semaines de grossesse). Les anticorps, le PTU et le MMI ne peuvent pas affecter la fonction thyroïdienne à ce stade.
- Aux deuxième et troisième trimestres : lorsque la glande thyroïde fœtale devient fonctionnelle, elle subit à la fois les effets des antithyroïdiens et des anticorps TSI.

L'objectif du traitement sera d'utiliser la plus petite dose d'antithyroïdien possible afin de maintenir la valeur de T4 libre à la limite supérieure ou légèrement au-dessus des valeurs de référence^{1,3,6}. Chez la femme avec des anticorps TSI, le suivi échographique à partir de la 20^e semaine de grossesse permettra d'évaluer les signes d'hyperthyroïdie ou d'hypothyroïdie fœtale et d'ajuster la dose au besoin.

Chez les femmes ayant eu un traitement d'iode 131 ou une thyroïdectomie avant la grossesse, et ayant des anticorps TSI toujours présents, il se pourrait qu'un traitement antithyroïdien maternel soit nécessaire pour traiter le fœtus durant la deuxième moitié de la grossesse, tout en conservant ou en augmentant la lévothyroxine pour traiter la mère, en sachant que celle-ci traverse moins le placenta. Il s'agit de la seule situation où l'association d'un traitement antithyroïdien à un traitement par lévothyroxine pourrait être indiquée¹.

Impacts du MMI (méthimazole) et du PTU (propylthiouracile) sur le développement embryonnaire et fœtal

L'utilisation de MMI durant l'organogenèse a été associée aux anomalies suivantes : aplasie de zones limitées du cuir chevelu (*Aplasia cutis congenita*), atrésie des choanes, atrésie de l'œsophage, fistule trachéo-œsophagienne, anomalies de la paroi abdominale (p. ex., omphalocèle), anomalies faciales mineures et, parfois, un retard de développement associé à l'embryopathie^{1,22}. Les dernières études évoquent un risque absolu de présenter une de ces anomalies de l'ordre de 0 % à 1,7 % (**tableaux Va**, **Vb** et **Vc**). Quant au PTU, il a été longtemps considéré comme un médicament n'augmentant pas le risque de malformations à la suite d'une prise au premier trimestre, mais des études récentes ont remis en question cette innocuité.

Les principales études évaluant le risque de malformations à la suite d'une exposition *in utero* au MMI ou au PTU durant l'organogenèse ou durant le premier trimestre sont présentées aux **tableaux Va**, **Vb** et **Vc**. Les études sélectionnées sont celles qui incluaient au moins 100 femmes exposées à un des deux antithyroïdiens²²⁻³¹. Beaucoup de ces études étaient faites à partir d'un registre de prescriptions, certaines pour lesquelles la prise du médicament pouvait avoir eu lieu jusqu'à six mois avant la grossesse. Ainsi, pour ce type d'études, lorsque des associations positives sont démontrées, il n'est souvent pas possible d'établir un lien de causalité entre la prise du médicament et l'anomalie observée. La proportion de malformations observées diffère d'une étude à l'autre, notamment parce que certaines évaluent les « malformations majeures », alors que d'autres évaluent les « malformations » (majeures et mineures). Quatre de ces études ont recueilli leurs données par questionnaire dans des cliniques ou dans des centres d'information sur les tératogènes^{27,29,30,31}. L'évaluation de la prise du médicament est plus fiable dans ce type d'études et dans aucune d'entre elles, on n'a observé un risque accru de malformations majeures à la suite de la prise de PTU au premier trimestre. Néanmoins, vu les études menées à partir des registres de prescriptions publiées, on ne peut exclure un risque accru d'anomalies. Parmi ces six études, quatre n'observaient pas de risque globalement augmenté de malformations, deux observaient un risque augmenté d'environ 1 % à 2 % par rapport au groupe témoin, en incluant des anomalies mineures. Une manière d'aborder ces résultats avec une patiente est suggérée au tableau « **Conseils aux patientes** ».

Enfin, certaines de ces études rapportent une association avec un plus faible poids de naissance ajusté selon l'âge gestationnel. La contribution de la maladie, plutôt que le traitement, pourrait aussi expliquer ces observations.

Effets indésirables du traitement chez la mère

Environ 5 % des personnes traitées par MMI ou PTU présentent des effets indésirables^{1,21}. Les effets les plus communs sont relativement mineurs. Les effets graves sont rares et incluent l'hépatotoxicité, l'agranulocytose et la vasculite.

Un avis de la Food and Drug Administration (FDA) américaine a été émis, en 2009, concernant le risque d'hépatotoxicité du PTU. L'avis était fondé sur 32 cas de toxicité hépatique rapportés à la FDA et reposait sur le fait que le PTU était en troisième place sur la liste des médicaments ayant mené à une greffe hépatique aux États-Unis^{1,3}. Cet avis a mené à la recommandation de privilégier l'utilisation du MMI plutôt que du PTU. La FDA mentionnait toutefois que le PTU pouvait être approprié chez les femmes au premier trimestre de la grossesse³.

De 0,1 % à 0,2 % des personnes traitées sont à risque de présenter une hépatotoxicité secondaire au PTU^{1,32}. Le risque est présent surtout dans les trois premiers mois de traitement et il n'est pas lié à la dose^{1,21,32}. L'hépatotoxicité est réversible à l'arrêt du traitement, mais des cas de nécrose hépatocellulaire et d'insuffisance hépatique fulminante sont décrits³². Un suivi de la fonction hépatique n'est pas suggéré de routine étant donné la faible incidence et le début abrupt de cette complication^{1,3,32}. Un bilan hépatique de base est suggéré avant de commencer le traitement, également si la femme présente des symptômes suggérant une toxicité hépatique (p. ex., asthénie, prurit, ictère, selles pâles, urine foncée, douleur au quadrant supérieur droit de l'abdomen)^{1,21,33}. En présence de toxicité hépatique, le traitement doit être interrompu et ne pas être repris. Le MMI présente aussi un risque d'hépatotoxicité, mais les cas graves sont plus rares qu'avec le PTU²¹. En présence d'hépatotoxicité non sévère au PTU, un traitement de MMI peut être tenté¹.

Une agranulocytose peut se développer chez 0,1 % à 0,3 % des personnes traitées par MMI ou PTU, habituellement dans les trois premiers mois de traitement^{1,21}. Cette complication est rare, mais elle peut mettre la vie en danger. L'agranulocytose peut se développer soudainement³. Ainsi, un suivi de la formule sanguine complète (FSC) n'est pas recommandé, mais on suggère une FSC de base, avant d'entreprendre le traitement^{3,21}. On conseille aux personnes traitées d'interrompre leur traitement et de consulter immédiatement un médecin en présence de symptômes suggérant une agranulocytose (fièvre avec ou sans mal de gorge, parfois accompagnée de frissons, diarrhées ou myalgies, ecchymoses anormales, éruptions cutanées)^{3,21,32}. En présence d'agranulocytose avec antithyroïdien, il est déconseillé de faire l'essai d'un autre antithyroïdien en raison d'un risque documenté de réaction croisée^{1,21}. D'autres effets hématologiques ont été plus rarement rapportés : anémie aplasique, pancytopenie,

hypoprothrombinémie^{1,21,32,33}. Le risque est lié à la dose et l'effet est réversible si le traitement est arrêté rapidement^{32,33}.

La vasculite survient très rarement après un traitement antithyroïdien. Le risque est lié à la durée du traitement et, la plupart du temps, il disparaît à la suite de l'arrêt du traitement⁴. De rares cas de syndrome insulinaire auto-immun sont aussi décrits^{4,33}.

Les effets les plus communs et moins graves incluent les réactions cutanées (urticaire, prurit, éruption cutanée), présentes chez près de 5 % des personnes traitées^{1,21}. Le traitement peut être poursuivi et un antihistaminique, ajouté, pour aider à soulager les symptômes. Si les symptômes persistent, l'essai de l'autre antithyroïdien peut être tenté. En présence d'une réaction cutanée grave, il est déconseillé de faire l'essai de l'autre antithyroïdien. Des nausées, des céphalées et un changement de goût sont aussi des effets possibles^{1,21}.

Posologies recommandées et doses équivalentes

La posologie initiale de PTU est de 50 à 100 mg PO TID (toutes les huit heures), selon la gravité des symptômes et le degré d'hyperthyroxinémie^{1,14,32}. La dose totale quotidienne peut être augmentée jusqu'à un maximum de 500 mg; dans certains cas, on a eu besoin de doses allant jusqu'à 600 à 900 mg par jour^{1,32}. Le fabricant suggère de séparer la dose pour l'administrer toutes les quatre à six heures quand elle est supérieure à 300 mg par jour. Un début de réponse est habituellement observé après une à trois semaines de traitement, et l'état euthyroïdien atteint après six à huit semaines. Par la suite, une réduction graduelle de la dose est suggérée, jusqu'à atteindre la dose de maintien usuelle, soit 100 à 150 mg par jour divisés en trois doses, parfois en deux^{14,32}. La posologie doit être ajustée dans les cas d'insuffisance rénale³².

La posologie initiale de MMI recommandée dans la monographie du fabricant est de 15 mg par jour pour une hyperthyroïdie légère, de 30 à 40 mg par jour pour une hyperthyroïdie modérément sévère, et de 60 mg par jour pour une hyperthyroïdie sévère³³. D'autres sources suggèrent des doses initiales variant entre 5 et 60 mg par jour selon la gravité. Par exemple : 5 à 10 mg par jour si la T4 libre est de 1 à 1,5 fois la valeur supérieure normale, 10 à 20 mg par jour si elle est plus de 1,5 à 2 fois la valeur supérieure normale, et 30 à 40 mg par jour si elle est plus de 2 fois la valeur supérieure normale¹⁴. La posologie de maintien est habituellement de 5 à 15 mg par jour^{14,33}. Pour la dose initiale, la compagnie recommande de diviser la dose en trois prises quotidiennes, alors que d'autres auteurs considèrent qu'une administration en une ou deux prises quotidiennes est acceptable^{1,14}.

Si le passage d'un antithyroïdien à l'autre est nécessaire, il faut tenir compte d'un ratio MMI : PTU de 1 : 10 à 1 : 20 selon les sources (p. ex., 5 mg de MMI équivalent à 50-100 mg de PTU)^{1,6,33}. L'ATA suggère d'utiliser le ratio 1 : 20¹.

Recommandations

En planification de grossesse, il est recommandé d'attendre un état euthyroïdien stable avant la conception¹. Les options de traitement à ce moment incluent un traitement suppressif à l'iode 131, la thyroïdectomie et un traitement pharmacologique (MMI ou PTU)¹. À la suite d'un traitement par iode 131, la récurrence d'hyperthyroïdie est très rare, mais les anticorps TSI peuvent persister pendant plusieurs mois et même augmenter après le traitement, et un traitement par lévothyroxine est souvent nécessaire par la suite. La patiente doit attendre au moins six mois avant de tomber enceinte¹. Les médicaments, en particulier le MMI, présentent un risque d'anomalies congénitales et d'effets indésirables pour la mère, et nécessitent une prise prolongée avec un taux de récurrence de 50 % à 70 % à l'arrêt¹. Ils sont toutefois efficaces pour atteindre un état euthyroïdien en un à deux mois avec, souvent, une rémission graduelle de l'auto-immunité durant la grossesse (diminution de la concentration des anticorps TSI)¹.

Selon l'ATA, chez les patientes à faible risque de récurrence, l'arrêt du traitement est envisageable lorsque la grossesse est confirmée, et ce, pendant tout le premier trimestre¹. Les facteurs associés à un risque élevé de récurrence incluent : un titre élevé d'anticorps, une durée de traitement de moins de six mois, une TSH supprimée ou faible sous traitement, une dose quotidienne équivalente à > 5 à 10 mg de MMI, une orbitopathie active ou un goitre large¹. Si le risque est jugé trop élevé, le médecin pourrait décider de poursuivre le traitement, auquel cas le PTU serait le choix privilégié durant les 16 premières semaines de la grossesse¹. Ainsi, la patiente devrait être avisée de contacter rapidement son médecin à la suite de la découverte d'une grossesse.

Au troisième trimestre, une diminution de la dose, ou même un arrêt du traitement, peut avoir lieu chez les femmes en rémission, selon leurs tests de fonction thyroïdienne, vu la diminution de la concentration des TSI en fin de grossesse¹. En post-partum, une détérioration de la maladie peut nécessiter une augmentation de la dose¹.

L'hyperthyroïdie gestationnelle transitoire ne nécessite pas de traitement antithyroïdien^{1,6}.

En présence de symptômes d'hyperthyroïdie incommodants, un bêta-bloquant, comme le métoprolol ou le propranolol, peut être proposé pour un traitement de courte durée^{1,6}.

Suivi

La dose du traitement est ajustée en fonction de la T4 libre, de la concentration des anticorps TSI, des symptômes cliniques ainsi que des marqueurs échographiques d'hyperthyroïdie ou d'hypothyroïdie fœtale. La T4 libre peut être mesurée deux semaines après un changement d'antithyroïdien ou un changement de dose puis, quand les cibles seront atteintes, le suivi pourra être espacé aux quatre à six semaines^{1,3,6}.

Iode 131 et grossesse

La grossesse est une contre-indication au traitement par l'iode 131^{1,6,34}. Un test de grossesse doit être effectué avant le traitement (dans les 24 à 72 heures selon les sources)^{1,34,35}. À la suite du traitement, la conception doit être retardée d'au moins six mois, et jusqu'à ce que la fonction thyroïdienne soit stable et normale^{1,34}.

L'iode traverse le placenta et la glande thyroïde fœtale commence à accumuler l'iode à partir de 10 à 12 semaines de grossesse^{1,34}. Lorsqu'un traitement par iode 131 a lieu après 10 à 12 semaines, des cas d'hypothyroïdie, de retard mental et de crétinisme sont décrits^{6,34}. En cas d'exposition accidentelle, on a recensé quelques cas de femmes traitées en tout début de grossesse, qui avaient donné naissance à des enfants sans anomalie³⁴. La prudence s'impose vu la longue demi-vie effective de l'iode 131 (environ cinq à huit jours)^{1,34}. Si, malgré les précautions, une grossesse avait lieu sous iode 131, le radiologiste responsable de l'examen devrait être contacté pour évaluer l'effet de la radiation sur l'embryon/foetus, en fonction de la dose administrée et du stade de grossesse³⁴.

Si un membre de l'entourage d'une femme enceinte reçoit un traitement par iode 131, des précautions sont suggérées pour diminuer la radiation dans l'entourage (p. ex., ne pas dormir dans le même lit qu'une femme enceinte durant une certaine période, variable en fonction de la dose administrée)³⁴. Le radiologiste pourra guider les patients dans ces recommandations. Le document de l'ATA portant sur le sujet peut aussi être consulté pour plus de précisions (*voir référence 34*).

Traitement durant l'allaitement

Méthimazole

À partir des concentrations mesurées dans le lait maternel d'un total de 11 femmes, on estime qu'un nouveau-né exclusivement allaité prend au maximum 5 % à 20 % des doses

pédiatriques les plus faibles (pour des doses maternelles de 5 à 15 mg par jour), jusqu'à 40 % de la dose pédiatrique pour des doses maternelles de 40 mg³⁶. Les concentrations plasmatiques présentes chez 10 bébés exposés par le lait maternel (dose maternelle de 10 mg par jour) étaient non décelables (n = 7) ou faiblement mesurables³⁶.

L'élément le plus rassurant quant à l'utilisation de MMI durant l'allaitement est le suivi réalisé auprès de plus de 200 enfants exposés par le lait maternel sur plusieurs mois, certains étant même évalués à l'âge de quatre ans, et exempts de toute anomalie de la fonction thyroïdienne, de tout autre effet indésirable ou de toute anomalie du développement. Les doses les plus souvent utilisées par ces mères variaient entre 5 mg et 20 mg par jour³⁶.

Ainsi, l'ATA considère que le MMI peut être utilisé pour traiter une femme qui allaite, jusqu'à un maximum de 20 mg par jour, sans suivi particulier chez l'enfant¹. Une évaluation au cas par cas est suggérée pour des doses plus élevées.

Propylthiouracil

À partir des concentrations mesurées dans le lait de dix femmes ayant reçu une dose unique de PTU, pour la plupart de 400 mg, on estime qu'un nourrisson exclusivement allaité prend environ 2 % de la dose pédiatrique par le lait^{14,36}.

Deux séries de cas et quelques notifications de cas cumulent 24 bébés exposés par le lait maternel au PTU, pour des doses maternelles variant entre 50 mg et 750 mg par jour (une prenait 750 mg, cinq, des doses de 450 à 600 mg, et les autres, 300 mg ou moins par jour). Aucun effet indésirable n'a été décrit chez les bébés. Un seul enfant a eu une TSH légèrement au-dessus de la normale à 19 semaines de vie (mère traitée par PTU 450 mg par jour)³⁶.

Ainsi, l'ATA considère que le PTU peut être utilisé pour traiter une femme qui allaite, jusqu'à un maximum de 450 mg par jour, sans suivi particulier chez l'enfant¹. Une évaluation au cas par cas est suggérée pour des doses plus élevées.

Iode 131

L'allaitement est une contre-indication au traitement par l'iode 131^{1,6,36}. L'iode radioactif se concentre dans les seins et le lait puis, s'il est ingéré par l'enfant, peut entraîner une toxicité thyroïdienne^{1,34,36}. Étant donné la longue demi-vie effective de l'iode 131 (environ cinq à huit jours), l'allaitement devrait être interrompu durant plusieurs semaines pour éviter l'exposition chez le nourrisson, sans compter les quatre à six semaines d'interruption de l'allaitement nécessaires avant le traitement, pour diminuer la radiation dans le sein^{1,6,34,36}. Chez une femme qui n'allait pas, il faut attendre au moins quatre à six semaines post-partum pour un traitement par l'iode 131, le

temps que les seins perdent leur capacité à concentrer des quantités importantes d'iode secondaire à la lactation³⁵. Même sans allaitement, la proximité avec le nouveau-né l'expose à une certaine quantité de radiation (*voir référence 34*).

Thyroïdite du post-partum

La thyroïdite du post-partum est une maladie transitoire. Dans la phase de thyrotoxicose, un traitement antithyroïdien (MMI ou PTU) n'est pas indiqué, puisqu'il ne serait pas efficace. Si des symptômes, comme les palpitations et de la nervosité, sont présents et incommodants, un traitement par un bêta-bloquant, tel que le propranolol ou le métoprolol, peut être suggéré¹.

Durant la phase d'hypothyroïdie, un traitement est suggéré si la femme allaite, sinon, un traitement n'est habituellement pas nécessaire si la TSH est inférieure à 10 mUI/L, si la femme est asymptomatique et si elle ne planifie pas une grossesse. Dans le cas de planification de grossesse, un traitement par lévothyroxine serait instauré pour obtenir une TSH inférieure à 2,5 mUI/L¹.

Conclusion et rôle du pharmacien

Le pharmacien peut jouer un rôle important dans le soin des femmes atteintes de dysthyroïdie durant la grossesse et le post-partum sur plusieurs plans : ajustement de la posologie du traitement, suivi des effets indésirables, prévention des interactions médicamenteuses et conseils sur les bienfaits, l'innocuité et les risques des traitements. En présence d'hypothyroïdie, la dose doit être ajustée rapidement en début de grossesse chez la majorité des femmes, ce qui peut nécessiter une prise de contact avec le prescripteur avant le premier rendez-vous prénatal de suivi de grossesse. En présence d'hyperthyroïdie, à moins de plan de traitement connu en pré-grossesse, le médecin prescripteur devrait être contacté dès la découverte d'une nouvelle grossesse pour évaluer si le traitement doit être modifié, cessé ou poursuivi tel quel. La dose du médicament antithyroïdien est ajustée non seulement en fonction de la T4 libre, mais aussi des signes et symptômes de dysthyroïdie chez la mère et le fœtus. ■

Références

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

1. **Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et coll. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid* 2017; 27(3): 315-89 (accessible à www.thyroid.org)**
2. **Tingi E, Syed AA, Kyriacou A, et coll. Benign thyroid disease in pregnancy: A state of the art review. *J Clin Transl Endocrinol*. 2016; 6: 37-49.**
3. **American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin N° 148: Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015; 125(4): 996-1005.**

4. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et coll. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; 26(10):1343-421.
5. Brent GA, Koenig RJ. Thyroid and antithyroid drugs. Dans: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollman BC. Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics. 13^e éd. 2018. New-York: McGraw-Hill. [En ligne. Page consultée le 13 février 2018.]; <http://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2189§ionid=172481901>
6. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et coll. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 2543-65.
7. Maraka S, Singh Ospina NM, O'keefe DT, et coll. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Thyroid.* 2016;26(4): 580-90.
8. Thompson W, Russell G, Baragwanath G, et coll. Maternal thyroid hormone insufficiency during pregnancy and risk of neurodevelopmental disorders in offspring: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Endocrinology.* 2018; 88: 575-84.
9. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, et coll. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med.* 2012; 366: 493-501.
10. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, et coll. Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy. *N Eng J Med.* 2017; 376:815-25.
11. Velasco I, Taylor P. Identifying and treating subclinical thyroid dysfunction in pregnancy: emerging controversies. *Eur J Endocrinol.* 2018; 178:D1-12.
12. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. *Fertil Steril.* 2015; 104(3): 545-53.
13. Léger J. Management of fetal and neonatal Graves' disease. *Horm Res Paediatr.* 2017; 87: 1-6.
14. Levothyroxine; Methimazole; Propylthiouracil. Dans Lexicomp, UpToDate. [En ligne. Page consultée le 20 février.]; www.uptodate.com
15. Sullivan SD, Downs E, Popoveniuc G, et coll. Randomized trial comparing two algorithms for levothyroxine dose adjustment in pregnant women with primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102: 3499-507.
16. Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, et coll. Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial. *J Endocrinol Metab.* 2010; 95: 3234-41.
17. Monographie du Synthroid^{MD}. Version révisée le 8 janvier 2016. Dans : Association des pharmaciens du Canada : Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. [En ligne. Page consultée le 22 février 2018.]; <https://www.e-therapeutics.ca>
18. Roy G, ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire - Cadre de référence. 2018. La direction des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux. www.msss.gouv.qc.ca (section Documentation, rubrique Publications).
19. Santé Canada. Tableaux des ANREF (Apports nutritionnels de référence). 2010. [En ligne. Page consultée le 16 février 2018.]; <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/aliments-nutrition/saine-alimentation/apports-nutritionnels-reference.html>
20. Statistiques Canada. Niveaux d'iode chez les Canadiens, 2009 à 2011. [En ligne. Page consultée le 16 février 2018.]; <https://www.statcan.gc.ca/pub/82-625-x/2012001/article/11733-fra.htm>
21. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *The Lancet.* 2016; 388(10047): 906-18.
22. Seo GH, Kim TH, Chung JH. Antithyroid drugs and congenital malformations: A nationwide korean cohort study. *Ann Intern Med* 2018. Doi 10.7326/M17-1398 [Epub ahead of print]
23. Andersen SL, Lönn S, Vestergaard P, et coll. Birth defects after use of antithyroid drugs in early pregnancy: A swedish nationwide study. *Eur J Endocrinol.* 2017; 177: 369-78.

24. Lo JC, Rivkees SA, Chandra M, et coll. Gestational thyrotoxicosis, antithyroid drug use and neonatal outcomes within an integrated healthcare delivery system. *Thyroid* 2015; 25(6): 698-705.
25. Andersen SL, Olsen J, Wu CS, et coll. Birth defects after early pregnancy use of antithyroid drugs: a danish nationwide study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: 4373-81.
26. Korelitz JJ, McNally DL, Masters MN, et coll. Prevalence of thyrotoxicosis, antithyroid medication use, and complications among pregnant women in the United States. *Thyroid.* 2013;23(6): 758-65.
27. Yoshihara A, Yoshimura Noh J, Yamaguchi T, et coll. Treatment of graves' disease with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(7): 2396-403.
28. Chen C-H, Xirasagar S, Lin C-C, et coll. Risk of adverse perinatal outcomes with antithyroid treatment during pregnancy: A nationwide population-based study. *BJOG.* 2011; 118: 1365-73.
29. Rosenfeld H, Ornoy A, Shechtman S, et coll. Pregnancy outcome, thyroid dysfunction and fetal goitre after in utero exposure to propylthiouracil : a controlled cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2009; 68(4): 609-17.
30. Di Gianantonio E, Schaefer C, Mastroiacovo PP, et coll. Adverse effects of prenatal methimazole exposure. *Teratology.* 2001; 64: 262-6.
31. Momotani N, Ito K, Hamada N, et coll. Maternal hyperthyroidism and congenital malformations in the offspring. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1984; 20(6): 695-700.
32. Laboratoires Paladin Inc. Propyl-Thyracil^{MD}. Monographie du produit. Montréal : Laboratoires Paladin Inc. 2013. 14 pages. [En ligne. Page consultée le 20 février.]; <https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/info.do?lang=fr&code=159>
33. Laboratoires Paladin Inc. Tapazole^{MD}. Monographie du produit. Montréal : Laboratoires Paladin Inc. 2011. 13 pages. [En ligne. Page consultée le 20 février.]; <https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/info.do?lang=fr&code=78139>
34. **The American Thyroid Association taskforce on radioiodine safety; Sisson JC, Freitas J, Ross McDougall IR, et coll. Radiation safety in the treatment of patients with thyroid diseases by radioiodine 131I: Practice recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2011; 21(4): 335-46.**
35. Silberstein EB, Alavi A, Balon HR. The SNM practice guideline for therapy of thyroid disease with 131I 3.0. *Journal of Nuclear Medicine* 2012. DOI:10.2967.
36. **Drugs and Lactation Database (LactMed). Bethesda^{MD}: National Library of Medicine (US). [En ligne. Page consultée le 12 février 2018.]; <https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm>**

5. Concernant la fonction thyroïdienne, quel énoncé parmi les suivants est faux ?

- Les anticorps anti-TPO, en empêchant le fonctionnement de la thyroperoxydase, bloquent la synthèse des hormones thyroïdiennes.
- Les anticorps TSI bloquent les récepteurs de la TSH de la glande thyroïde, causant la thyroïdite d'Hashimoto.
- Durant la grossesse, la TSH seule (sans la T4 libre) est utilisée pour le diagnostic de l'hypothyroïdie et l'ajustement de la dose de lévothyroxine.
- La glande thyroïde du fœtus concentre l'iode à partir de 10 semaines de grossesse, commence à produire des hormones thyroïdiennes à partir de 12 à 14 semaines, mais n'est pas complètement active avant 20 semaines de grossesse, d'où sa dépendance à l'égard de l'apport maternel de thyroxine avant ce stade.
- L'American Thyroid Association recommande la prise d'une multivitamine contenant 150 mcg d'iode durant la grossesse.

6. Quel traitement de la thyroïdite du post-partum est adéquat parmi les suivants ?

- Propylthiouracil durant la phase d'hyperthyroïdie
- Méthimazole durant la phase d'hyperthyroïdie
- Propranolol en présence de symptômes d'hyperthyroïdie, tels que des palpitations
- Aucun traitement durant la phase d'hypothyroïdie
- Lévothyroxine durant la phase d'hypothyroïdie, sauf si la patiente allaite

7. Chez une femme traitée par lévothyroxine pour une hypothyroïdie avérée avant la grossesse, quel énoncé sur l'ajustement du traitement durant la grossesse est faux ?

- Pour répondre aux besoins accrus d'hormones thyroïdiennes durant la grossesse, il est suggéré d'augmenter la dose de 20 % à 30 % le plus rapidement possible en début de grossesse, par une augmentation de la dose quotidienne, ou en augmentant la dose prégrossesse de deux comprimés par semaine.
- Un ajustement en fonction de la TSH sans augmentation empirique de la dose est possible chez certaines femmes, pour autant qu'il y ait un suivi précoce et fréquent (p. ex., toutes les deux semaines en début de grossesse).
- L'amplitude de l'augmentation de la dose varie en fonction de la TSH prégrossesse, de la dose prégrossesse et de la présence ou non de tissus thyroïdiens fonctionnels.
- La mesure de la TSH est suggérée toutes les quatre semaines, jusqu'à 12 semaines de grossesse, puis une fois entre 24 et 28 semaines, en ajustant la dose de lévothyroxine pour obtenir une TSH inférieure à 2,5 mUI/L.
- En post-partum immédiat, la dose est ajustée à la dose prégrossesse et une mesure de la TSH est prévue six semaines plus tard.

Suite des questions sur la page suivante

8. Quel énoncé concernant les complications obstétricales et chez l'enfant d'une dysthyroïdie durant la grossesse est faux ?

- Le traitement de l'hypothyroïdie avérée est essentiel pour minimiser les risques de complications obstétricales associées (avortement spontané, prématurité, faible poids de naissance, décollement placentaire, hypertension gestationnelle) et d'atteinte au développement neurologique chez l'enfant.
- Les anticorps anti-TPO augmentent les risques que la mère présente une hypothyroïdie et des complications obstétricales, ainsi que les risques d'hypothyroïdie fœtale à partir de 20 semaines.
- L'hyperthyroïdie est associée à un risque accru de pertes fœtales, de prématurité, de restriction de croissance *in utero*, d'hypertension gestationnelle et de pré-éclampsie.
- En présence d'une hyperthyroïdie maternelle, la glande thyroïde du fœtus peut être affectée à partir de 20 semaines par les anticorps TSI (hyperthyroïdie fœtale pouvant mener à une maladie de Graves néonatale), par l'exposition prolongée à un excès d'hormones thyroïdiennes (hypothyroïdie centrale) ainsi que par le propylthiouracil ou le méthimazole (hypothyroïdie fœtale).
- L'hyperthyroïdie gestationnelle subclinique n'augmente pas le risque de développer les complications obstétricales associées à l'hyperthyroïdie franche.

9. Selon les recommandations de l'American Thyroid Association, laquelle des situations suivantes correspond à un état clinique où l'instauration de la lévothyroxine pour traiter une hypothyroïdie subclinique est recommandée durant la grossesse ?

- TSH > 4 mUI/L
- TSH entre 2,5 et 4 mUI/L sans anticorps anti-TPO
- TSH > 2,5 mUI/L au premier trimestre et TSH > 3 mUI/L au deuxième ou au troisième trimestre, sans tenir compte de la présence d'anticorps anti-TPO
- TSH > 1 mUI/L avec présence d'anticorps anti-TPO
- TSH entre 4 et 10 mUI/L, à condition que des anticorps anti-TPO soient présents

Suite des questions sur la page suivante

10. Lequel des énoncés suivants sur l'innocuité et les risques associés aux traitements de l'hyperthyroïdie durant la grossesse et l'allaitement est faux ?

- Un bébé exposé *in utero* au méthimazole durant l'organogenèse présente, selon les études, un risque de 0 % à 1,7 % d'avoir une des anomalies suivantes : Aplasia cutis, atrésie des choanes, atrésie de l'œsophage, fistule trachéo-œsophagienne, anomalies de la paroi abdominale telle que l'omphalocèle, anomalies faciales mineures, et, parfois, retard de développement associé à l'embryopathie.
- Les principales études évaluant le risque de malformations majeures du propylthiouracil durant l'organogenèse n'ont observé aucun risque accru. Certaines études basées sur des registres de prescription ont observé un risque augmenté d'environ 1 % à 2 % de malformations, lorsque les anomalies mineures étaient aussi prises en considération dans l'évaluation.
- L'allaitement est possible avec un antithyroïdien, sans suivi particulier de l'enfant pour des doses quotidiennes allant jusqu'à 20 mg de méthimazole ou 450 mg de propylthiouracil.
- Mis à part chez les femmes planifiant une grossesse ou enceintes de moins de 16 semaines, on privilégie le méthimazole plutôt que le propylthiouracil en raison d'un risque moindre d'agranulocytose.
- Les femmes qui commencent un traitement par antithyroïdien doivent être avisées des signes et symptômes d'hépatotoxicité, et savoir qu'elles doivent consulter un médecin s'ils se présentent.

11. Quel énoncé concernant le traitement de l'hyperthyroïdie durant la grossesse et l'allaitement est faux ?

- Les anticorps TSI peuvent persister sur une longue période suivant un traitement antérieur par iode 131 ou thyroïdectomie.
- L'allaitement doit être interrompu au moins quatre à six semaines avant le traitement par iode 131 et durant plusieurs semaines après le traitement, et une grossesse doit être retardée d'au moins six mois.
- Chez les patientes à faible risque de récurrence selon l'évaluation médicale, l'arrêt du traitement antithyroïdien est envisageable lorsque la grossesse est confirmée, et ce, durant tout le premier trimestre.
- L'objectif du traitement par antithyroïdien durant la grossesse est de maintenir la T4 libre dans la moitié inférieure de l'intervalle des valeurs de référence.
- Le suivi échographique à partir de la 20^e semaine permet de tenir compte des signes d'hyperthyroïdie (en présence d'anticorps TSI) ou d'hypothyroïdie fœtale pour ajuster la dose d'antithyroïdien.

Bio-K⁺ MD **PLUS**

UN ALLIÉ DE CONFIANCE LORS DE LA PRISE D'ANTIBIOTIQUES



* Sondage 2018 sur les recommandations en matière de MVL réalisé par Profession Santé et Pharmacy Practice + Business, catégorie « Probiotique ».

LE SEUL PROBIOTIQUE INDiqué POUR AIDER À RÉDUIRE
LE RISQUE DE DIARRHÉE ASSOCIÉE AUX ANTIBIOTIQUES
ET À LA PRÉVENTION DU C. DIFFICILE.

BIOKPLUS.COM

Texte rédigé par **Andréa Barrière**, Pharm. D., Pharmacie Fernand Lachance.

Révision : Anique Ducharme, MD, M. Sc., FRCP, cardiologue, professeure titulaire de médecine, Université de Montréal, directrice de la clinique d'insuffisance cardiaque à l'Institut de cardiologie de Montréal (ICM) et membre du comité des lignes directrices en insuffisance cardiaque de la SCC.

L'auteure ne déclare aucun conflit d'intérêts lié à la rédaction de cet article. La réviseuse scientifique a reçu des subventions de recherche de Abbott, Novartis, Pfizer et Servier, et est titulaire de la chaire Fondation Marcelle et Jean Coutu, Cal et Janine Moisan pour de meilleures pratiques en insuffisance cardiaque avancée de l'Université de Montréal à l'ICM.

Texte original soumis le 14 février 2018

Texte final remis le 16 mars 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.**

L'ivabradine (Lancora^{MD})

Introduction

L'insuffisance cardiaque (IC) est définie par la Société canadienne de cardiologie (SCC) comme un syndrome complexe, caractérisé par une anomalie de la fonction cardiaque qui se traduit par des signes ou symptômes cliniques d'un débit cardiaque abaissé au repos ou à l'exercice, ou d'une congestion pulmonaire ou systémique¹. Il s'agit de la maladie cardiovasculaire ayant la plus forte croissance. Chaque année au Canada, environ 50 000 nouveaux cas s'ajoutent au demi-million de personnes déjà atteintes de la maladie². Cela s'explique notamment par le vieillissement de la population et par l'amélioration de la survie à la suite d'un infarctus du myocarde.

QUESTIONS DE



Objectifs d'apprentissage

1. Apprécier l'impact de l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection ventriculaire gauche (FeVG) abaissée sur le pronostic des patients.
2. Connaître les principales caractéristiques pharmacologiques de l'ivabradine et le suivi à effectuer.
3. Situer l'ivabradine dans l'algorithme de traitement de l'insuffisance cardiaque avec FeVG abaissée.



Cas clinique 1/2

Votre patient, M. LB, vient vous rencontrer. Il est dans un état de panique, car il croit que son nouveau médicament va le rendre aveugle ! Il est très inquiet, car il souffre déjà de dégénérescence maculaire. Il a remarqué que depuis qu'il a commencé à prendre l'ivabradine il y a un mois pour son cœur, il s'est mis à avoir ce qu'il décrit comme des flashes lumineux dans sa vision. Il a fait une recherche sur Internet et noté que des flashes lumineux pourraient être le signe que sa rétine se décolle ! Il se demande s'il peut cesser son médicament d'un coup ou s'il doit le diminuer graduellement.

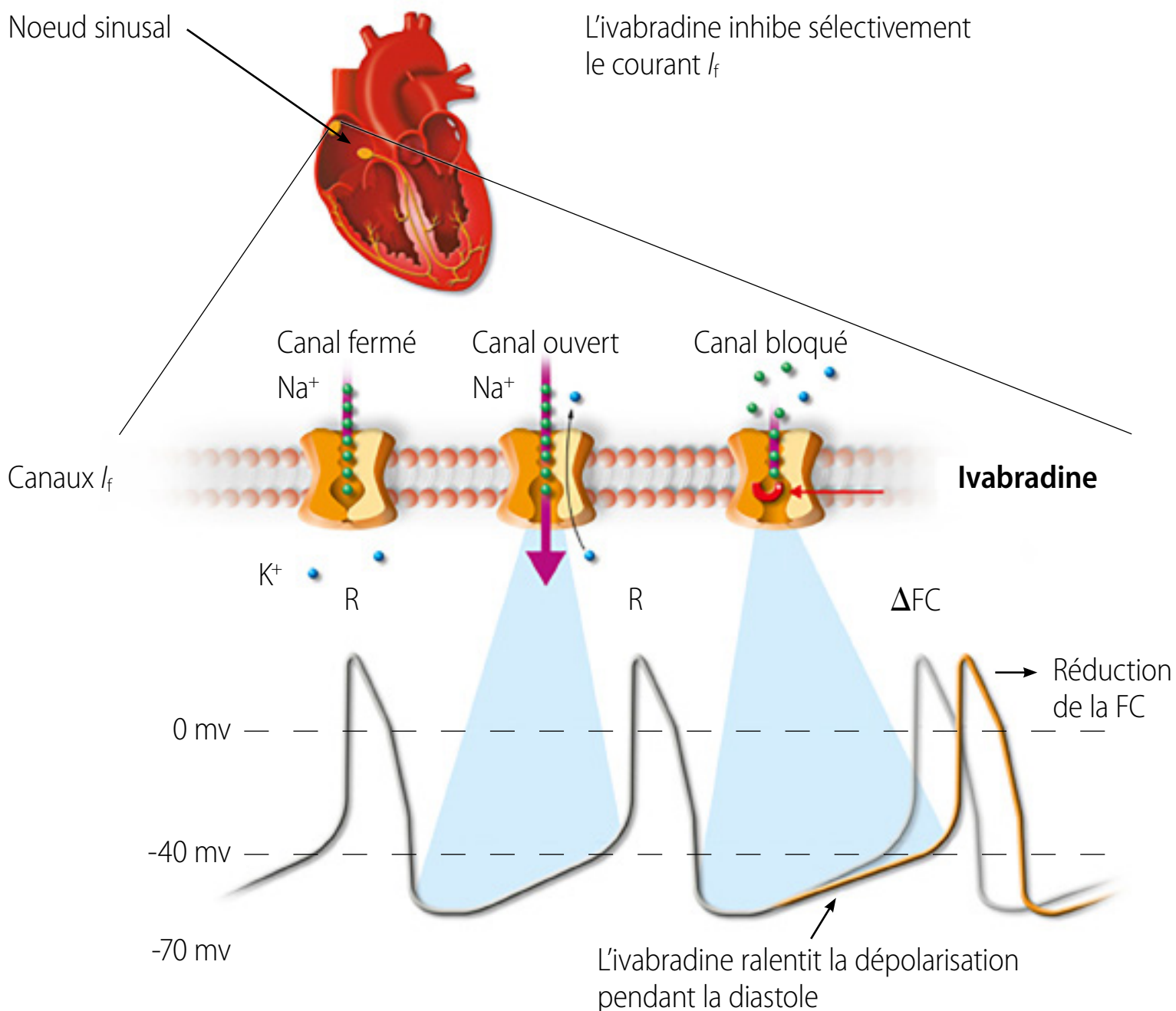
Le traitement de l'IC vise une diminution de l'importante mortalité-morbidité associée à cette maladie. On cherche à augmenter la survie, à diminuer les hospitalisations liées à l'IC et à améliorer les symptômes affectant négativement le bien-être et le fonctionnement¹. Or, malgré les progrès réalisés dans les dernières années quant à la prise en charge de l'IC, il reste encore beaucoup à faire. En effet, dans les plus récentes lignes directrices de la SCC pour la prise en charge de l'IC, on reconnaît maintenant l'importance de ne pas considérer les patients insuffisants cardiaques comme « stables », la maladie demeurant associée à un important risque d'événements cliniques futurs¹. La moitié des patients recevant un diagnostic d'IC décèdent en effet durant les cinq années suivantes. De plus, la survenue d'hospitalisations pour IC diminue encore davantage l'espérance de vie, avec une médiane de survie de 2,4 ans suivant une première hospitalisation, pour atteindre aussi peu que six mois après la quatrième hospitalisation³.

Il existe plusieurs types d'insuffisance cardiaque, mais, dans le cadre de cet article, nous nous concentrerons sur un nouveau traitement pour l'IC systolique gauche avec fraction d'éjection ventriculaire abaissée ($FeVG \leq 40\%$). L'ivabradine (Lancora^{MD}, Servier Canada) a été approuvé par Santé Canada en 2016; il est déjà utilisé depuis une dizaine d'années en Europe et possède un mécanisme d'action unique pour ralentir la fréquence cardiaque (FC)⁴.

Pharmacologie et mécanisme d'action

L'ivabradine est un antagoniste des canaux cationiques activés non spécifiques par l'hyperpolarisation et modulés par les nucléotides cycliques (HCN, pour *Hyperpolarisation-activated Cyclic-Nucleotide modulated Cation Non-selective Channel*). Ces derniers sont responsables, au niveau du nœud sinusal, du courant entrant mixte sodium/potassium I_f (« f » pour « funny », en anglais). Aussi appelé « pacemaker », I_f est impliqué dans la dernière phase du potentiel d'action, où il module les courants de dépolarisation spontanée créés par les canaux potassique et calcique⁵. Le blocage des canaux HCN ralentit la

I Mécanisme d'action



* Reproduit avec l'aimable autorisation du Dr Emmanuel Canet, de l'Institut de recherches internationales Servier.

dépolarisation diastolique et diminue ainsi la fréquence cardiaque (**figure I**)⁶. L'ouverture de ces canaux est proportionnelle à la FC. Ainsi, l'action de l'ivabradine dépend de la valeur initiale, puisque cet agent se lie à la partie cytoplasmique du canal ouvert : plus la FC est basse, moins ces canaux sont ouverts, créant ainsi un certain effet autolimitant qui réduit le risque de bradycardie⁷. L'effet chronotrope négatif n'est pas accompagné d'un effet inotrope négatif⁵.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de l'ivabradine et de son métabolite actif est linéaire pour des doses allant de 0,5 mg à 24 mg, après quoi, l'effet sur la FC atteint un plateau. En pra-

II Pharmacocinétique de l'ivabradine⁵

Absorption	Rapide au niveau gastro-intestinal. Biodisponibilité de 40 % à jeun, augmentée d'environ 40 % avec de la nourriture
Concentration maximale	1 heure à jeun, 1,5 heure avec nourriture
Distribution	Volume de distribution = 100 L, liaison à 70 % aux protéines plasmatiques
Métabolisme	Hépatique et intestinal par le CYP 3A4 en métabolite actif N-desmethyl ivabradine (S 18982), également métabolisé par le 3A4
Excrétion	Métabolites excrétés similairement dans les selles et urines; 4 % de la dose est excrétée de manière inchangée dans l'urine
Demi-vie (t _{1/2} (h))	Distribution : 2 heures Élimination : 6 à 10 heures

tique, la dose maximale est de 15 mg/jour. Les principaux paramètres pharmacocinétiques sont présentés dans le **tableau II**⁵.

Indication et essais cliniques

La fréquence cardiaque, malgré sa variabilité à court terme, est maintenant reconnue comme un indice indépendant du risque cardiovasculaire (CV) par de nombreuses instances. Une FC élevée a été associée à l'athérosclérose, à l'hypertension, à l'insuffisance cardiaque et à la maladie coronarienne⁸. En IC, l'impact de la fréquence cardiaque a pu être mis en évidence par l'analyse des données rétrospectives d'environ 9000 patients ontariens ayant reçu leur congé à la suite d'une hospitalisation pour IC entre 1999-2001 et 2004-2005⁹. Selon ces données, 60 % des patients avaient une FC ≥ 70 bpm au repos (en rythme sinusal), et cette élévation était associée à une augmentation significative de la mortalité à 30 jours. Le risque était supérieur de 20 % dans le groupe ayant une FC de 71 à 80 bpm et de 88 % lorsque la FC était supérieure de 90 bpm, par rapport au groupe comparateur avec une FC comprise entre 60 et 70 bpm. De plus, une méta-analyse de tous les essais cliniques sur les bêta-bloquants en IC a montré que la diminution de la mortalité associée à leur usage était directement proportionnelle à la réduction de la FC. L'effet sur la mortalité dépendrait également davantage de la FC atteinte que de la dose de bêta-bloquants⁹. Compte tenu de cela, certains spécialistes se sont positionnés pour que la fréquence cardiaque soit considérée comme un biomarqueur en insuffisance cardiaque⁷.



Classification NYHA¹

Classe I	Patients ne présentant aucune limitation à l'activité physique
Classe II	Patients avec légère limitation à l'activité physique ordinaire
Classe III	Patients avec limitation marquée à l'activité physique ordinaire et qui ne se sentent bien qu'au repos
Classe IV	Patients avec symptômes, même au repos

Par quels mécanismes une fréquence cardiaque élevée a-t-elle un impact délétère sur le plan cardiovasculaire? La cause exacte n'est pas connue, mais les hypothèses mises de l'avant pour l'expliquer incluent :

- l'accroissement des forces de cisaillement sur l'endothélium artériel;
- l'accélération de l'athérosclérose;
- l'augmentation de la demande myocardique en oxygène;
- la diminution du temps de perfusion diastolique;
- la déplétion énergétique et l'ischémie résultante;
- le remodelage cardiaque¹⁰.

Les chercheurs se sont donc penchés sur de nouveaux agents, notamment l'ivabradine, pouvant réduire la fréquence cardiaque et ne présentant pas les limites des médicaments actuels.

Études sur l'angine

L'ivabradine a d'abord été testée chez les patients angineux, en postulant que la réduction de la FC améliorerait la perfusion myocardique et diminuerait la demande métabolique. Une étude¹¹ randomisée, contrôlée par placebo et portant sur 360 patients coronariens avec angine chronique stable a conclu que l'ivabradine diminuait significativement la FC au repos et à l'effort, augmentait la tolérance à l'exercice et diminuait l'ischémie ainsi que les épisodes d'angine et l'utilisation des nitrates. En revanche, cette étude était de courte durée (maximum de quatre mois), l'analyse était faite *per* protocole, la majeure partie de l'étude était menée en essai ouvert et le comparateur était un placebo et non un médicament reconnu contre l'angine.



Résumé de l'étude BEAUTIFUL

Nom et auteurs de l'étude	■ BEAUTIFUL¹⁴: Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial; ■ Publication: <i>The Lancet</i> (2008).
Devis de l'étude	■ Étude de phase III randomisée, contrôlée par placebo, en double aveugle, menée dans 781 centres répartis dans 33 pays; ■ Durée médiane de 19 mois, max. 35 mois; ■ Analyse en intention de traiter.
Population à l'étude	■ 10 917 participants, 5479 dans le bras traitement actif et 5438 dans le bras placebo; ■ Patients de 55 ans et plus, ou 18 ans et plus si historique de diabète; ■ FC $\geq$ 60 bpm en rythme sinusal, moyenne 71,6 bpm; ■ Maladie coronarienne stable établie et FeVG $<$ 40 %; ■ Les patients recevaient déjà une thérapie conventionnelle optimale (antiplaquettaires 94 %, IECA ou ARA 90 %, BB 87 %, statines 74 %), stable depuis au moins 1 mois; ■ Symptômes d'angine ou d'IC stable depuis au moins 3 mois; ■ Patients de classe NYHA I à III.
Groupes de traitement	■ 2 bras: - Ivabradine 5 mg BID, titré après 2 semaines à 7,5 mg BID si FC $>$ ou $=$ 60 bpm ou placebo; ■ Suivi à la semaine 2,4,12 et 26 puis tous les 6 mois ensuite.
Résultats	■ Issue primaire: critère combiné de mortalité CV ou hospitalisations pour IM ou survenue ou aggravation de l'IC: aucune différence entre l'ivabradine et le placebo (RR 1 (0,91-1,1), $p = 0,17$); ■ Analyse du sous-groupe de patients avec FC $>$ 70 bpm Critère primaire: aucune différence Critères secondaires: diminution du risque d'hospitalisation pour IM de 36 % ($p = 0,001$) et du risque de revascularisation de 30 % ($p = 0,016$). Sous-groupe de patients avec angine $\geq$ CCS 2: Diminution du composite primaire de 24 %, $p = 0,048$; ■ 13 % de bradycardie avec ivabradine vs 2 % placebo.
Commentaires	■ Étude négative sur l'issue primaire.

L'étude INITIATIVE (INternational TrIal of the AnTi-anginal effects of IvabradinE compared to atenolol)¹² a comparé l'ivabradine à un traitement actif de l'angine dans une population semblable. Cet essai randomisé en double aveugle a été mené dans plusieurs centres et a permis d'examiner trois groupes parallèles: ivabradine 7,5 mg BID, ivabradine 10 mg BID et aténolol 100 mg DIE. L'ivabradine s'est révélée non inférieure à l'aténolol à toutes les doses pour ce qui est des paramètres évaluant la tolérance à l'exercice, le nombre d'épisodes d'angine et l'utilisation de la nitroglycérine. Une autre étude est arrivée à une conclusion semblable en comparant l'ivabradine à l'amlodipine 10 mg¹³. Toutefois, ces études n'ont pas examiné si l'ivabradine avait un impact sur la mortalité ou les infarctus du myocarde.



Résumé de l'étude SIGNIFY

Nom et auteurs de l'étude	■ SIGNIFY¹⁶: Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure; ■ Publication: <i>The New England Journal of Medicine</i> (2014).
Devis de l'étude	■ Étude de phase III randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo et menée dans 51 pays et 1139 centres; ■ Durée médiane de 27,8 mois, maximum 35,2 mois.
Population à l'étude	■ 19 102 patients, dont 12 049 avec angine de classe SCC ≥ 2 (63 %); ■ 9550 dans le groupe ivabradine et 9552 dans le groupe placebo; ■ Âgés de ≥ 55 ans, moyenne de 65 ans; ■ MCAS établie et stable; ■ Au moins 1 autre facteur de risque CV majeur, incluant l'angine de classe SCC ≥ 2, un IM ou un SCA dans la dernière année. ou 2 facteurs mineurs de risque CV : HDL < 1 ou LDL > 4 mmol/L, diabète, maladie artérielle périphérique, tabagisme ou âge ≥ 70 ans. ■ En rythme sinusal avec FC ≥ 70 bpm, moyenne de 77 bpm; ■ 97 % avec antiplaquettaires ou ACO, 92 % sous statine, 83 % sous BB et 59 % avec IECA); ■ NON insuffisants cardiaques.
Groupes de traitement	■ 2 bras: Ivabradine 5, 7,5 ou 10 mg bid selon la FC, la présence de symptômes de bradycardie et l'âge ou placebo; ■ Cible de FC de 55 à 60 bpm; ■ Suivi à 1,2,3 et 6 mois et tous les 6 mois ensuite.
Résultats	■ Issue primaire: critère composite de mortalité CV et d'IM non fatal: aucune différence entre le placebo et l'ivabradine (RR = 1,08 (0,96 à 1,20, IC 95 %), $p = 0,2$; ■ Chez les patients avec angine de classe SCC ≥ 2, l'ivabradine a augmenté le risque de mortalité CV et d'IM non fatal ($p = 0,02$); ■ Plus de bradycardie avec l'ivabradine qu'avec le placebo (18 % vs. 2,3 %) et plus d'arrêts de traitement pour cette raison (13,2 % vs 7,4 %, $p < 0,001$).
Commentaires	■ Étude négative en MCAS, signal d'effet délétère chez les angineux; ■ Pas d'intérêt à dépasser une dose de 7,5 mg BID.

L'ivabradine a donc reçu l'approbation en Europe seulement pour le traitement symptomatique de l'angine chronique chez les coronariens en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêta-bloquants. En effet, l'usage concomitant avec un bêta-bloquant n'a pas été évalué. Le médicament n'est pas approuvé pour cette indication au Canada.



Résumé de l'étude SHIFT

Nom et auteurs de l'étude	■ SHIFT¹⁷ : Ivabradine and outcomes in chronic heart failure : A randomised placebo-controlled study; ■ Publication: <i>The Lancet</i> (2010).
Devis de l'étude	■ Étude de phase III à répartition aléatoire et contrôlée par placebo, à double aveugle, menée dans 677 centres et 37 pays. ■ Durée médiane de l'étude 22,9 mois, durée maximale 41,7 mois; ■ Analyse en intention de traiter.
Population à l'étude	■ 6558 patients au total, 3268 randomisés à l'ivabradine et 3290 au placebo; ■ Patients symptomatiques avec IC de classe NYHA II-IV et FeVG ≤ 35 % (moyenne de 29 %), la majorité étant en classe II-III (90 %); ■ IC depuis au moins 4 semaines, toutes causes possibles sauf maladie congénitale ou maladie valvulaire primaire sévère; ■ Hospitalisation pour IC dans les 12 derniers mois, mais pas d'IM ou AVC récent; ■ FC ≥ 70 bpm au repos en rythme sinusal, moyenne de 80 bpm; ■ Patients déjà médicamenteux selon les lignes directrices les plus récentes (IECA ou ARA (91 %), BB (90 %), diurétiques (83 %), ARM (60 %), dioxine (20 %), médication stable depuis au moins 1 mois; ■ Âgés de 19 à 92 ans, moyenne de 60 ans.
Groupes de traitement	■ 2 bras: placebo et ivabradine; ■ Dose de départ d'ivabradine de 5 mg BID, ajusté après 2 semaines selon la FC au repos et la tolérance du patient (même dose ou augmentation à 7,5 mg BID ou diminution à 2,5 mg BID ou arrêt); ■ Suivi à partir du jour 28 puis tous les 4 mois ensuite.
Résultats	■ Issue primaire : critère principal combiné de mortalité CV ou hospitalisation pour aggravation de l'IC : 24 % des patients sous ivabradine vs 29 % sous placebo. RR = 0,82 (0,75-0,90), $p < 0,0001$. Effet dès 3 mois; ■ Classe NYHA améliorée avec ivabradine (27,6 % vs 24 %); ■ Hospitalisations pour IC : 0,74 (0,66-0,83), $p < 0,001$; ■ Mortalité liée à l'IC : 0,74 (0,58-0,94), $p = 0,014$.
Commentaires	■ Pas de différence statistiquement significative pour le critère primaire chez les patients avec FC < 77 bpm, mais bénéfice sur hospitalisations; ■ Malgré l'incidence de bradycardie de 10 %, 1 % des patients ont quitté l'étude à cause de ce problème.

Première étude sur l'insuffisance cardiaque

La première grande étude sur l'ivabradine est BEAUTIFUL (morBidity-mortality EvAlUaTion of the I_f inhibitor ivabradine in patients with CAD and left ventricU-Lar dysfunction)¹⁴. Cet essai clinique s'est intéressé à l'effet de l'ivabradine sur la

V Doses de bêta-bloquants basées sur les données probantes en insuffisance cardiaque¹

Bêta-bloquant	Dose de départ	Dose cible
Carvédilol	3,125 mg BID	25 mg BID ou 50 mg BID si poids > 85 Kg
Bisoprolol	1,25 mg DIE	10 mg DIE
Métoprolol CR/XL*	12,5 à 25 mg/jr	200 mg/jr

* Ce produit n'est pas disponible au Canada.

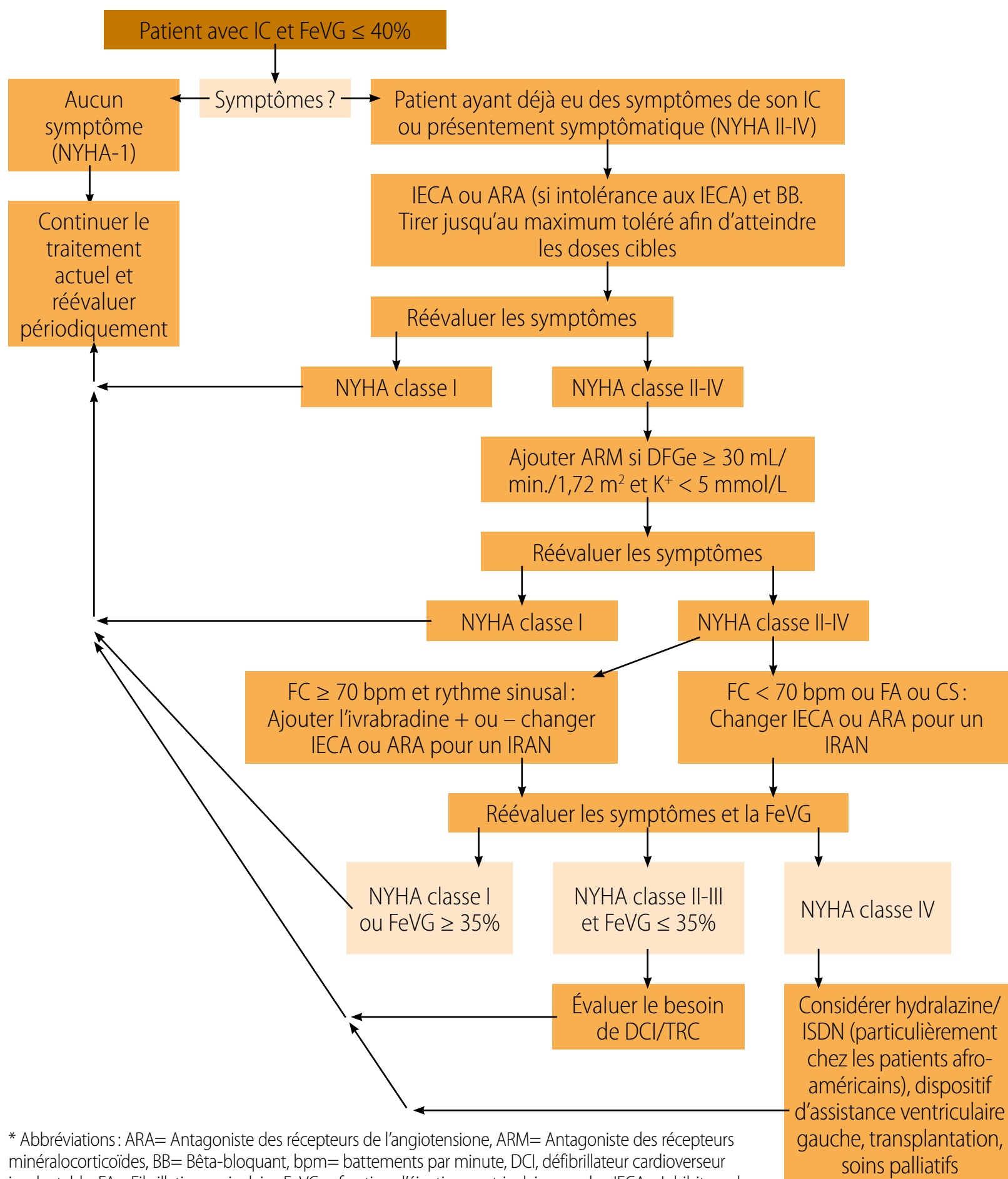
morbidité et la mortalité cardiovasculaires, en sus des traitements habituels chez les patients avec maladie coronarienne athérosclérotique (MCAS) stable et FeVG ≤ 40 % de classe NYHA 1 à 3 (pour un rappel sur la classification NYHA, consultez le **tableau III**)¹. Les détails de l'étude sont présentés au **tableau IVa**.

L'ivabradine n'a pas eu d'effet par rapport au placebo sur le critère primaire évalué, soit un composé de mortalité CV, d'hospitalisations pour IM et d'hospitalisations pour IC (RR = 1). En contrepartie, les participants avaient une FC moyenne de 71 bpm au début de l'essai clinique, ce qui pourrait expliquer ce résultat. En effet, des données récentes laissent croire que la FC a un effet délétère sur le pronostic des patients coronariens à partir d'un seuil de 70 à 75 bpm, tel que révélé par l'analyse de sous-groupe des patients sous placebo de BEAUTIFUL¹⁰. Une valeur de FC supérieure à 70 bpm a été associée à une augmentation significative du risque de mortalité cardiovasculaire (34 %, $p = 0,0041$), de revascularisation (38 % $p = 0,037$), d'hospitalisations pour IC (53 %, $p < 0,0001$) et pour infarctus du myocarde (46 %, $p = 0,0066$). Dans le cadre de l'essai BEAUTIFUL, c'est seulement dans le groupe de patients avec $FC \geq 70$ bpm qu'on a pu constater des bénéfices à la prise d'ivabradine sur les critères secondaires, soit une diminution de 36 % du risque d'hospitalisations pour IM ($p = 0,001$), de 22 % du risque d'hospitalisations pour SCA ($p = 0,023$) et de 30 % du risque d'interventions pour revascularisation ($p = 0,016$). Il est à noter cependant que le sous-groupe des patients avec $FC \geq 70$ bpm avait un usage moindre de bêta-bloquants que les autres patients (84 % vs 87 %)¹⁴.

Une analyse *post-hoc* menée par la suite a conclu que le bénéfice observé était encore plus grand chez les patients avec $FC \geq 70$ bpm et angine restreignante au départ¹⁵. Dans ce groupe, une diminution de 73 % du risque d'hospitalisations pour IM ($p = 0,002$) et de 58 % du risque d'interventions pour revascularisation ($p = 0,04$) a été notée. Par contre, cette analyse n'a porté que sur 700 individus, et ces patients utilisaient

VI Approche thérapeutique chez le patient avec FeVG abaissée

En tout temps : Utiliser les diurétiques au besoin pour maintenir l'euvolémie. Appliquer les mesures non-pharmacologiques.



également moins d'antagonistes des récepteurs de l'aldostérone (ARM) (18 % vs 28 %) et de statines que le reste des patients de BEAUTIFUL (environ 67 % vs 75 %).

VII Effets indésirables notés dans l'étude SHIFT

Effet indésirable	Ivabradine (%)	Placébo (%)	Valeur de p
Bradycardie	10,2	2,3	< 0,001
Fibrillation auriculaire	8,3	6,7	0,012
Pression artérielle non contrôlée	7,1	6,1	
Phosphènes	2,8	0,5	< 0,001
Fatigue, asthénie, étourdissements	1,7 à 1,8	1,1 à 1,4	
Bloc de branche	1,2	1,1	
Bloc AV 2 ^e ou 3 ^e degré	1	0,6	

Étude en MCAS

L'étude SIGNIFY (Study assessInG the morbidity-mortality beNefits of the I_f inhibitor ivabradine in patients with coronarY artery disease)¹⁶, dont les détails sont décrits au **tableau IVb**, a été entreprise par la suite. Comme les chercheurs avaient constaté que l'ivabradine n'avait un bénéfice au niveau coronarien que chez les patients avec FC ≥ 70 bpm, SIGNIFY a porté uniquement sur des sujets avec MCAS stable et FC ≥ 70 bpm; les patients avec IC ont été exclus. L'impact de l'ivabradine en sus de la thérapie standard pour ce qui est du critère principal, soit un combiné de mort CV et d'IM non fatal, a été évalué. Aucune différence significative entre l'ivabradine et le placebo n'a été constatée. Pire encore, cette étude, qui comprenait une portion significative de patients avec angine limitante, a pu mettre en évidence une augmentation du risque de mortalité CV et d'IM non fatal chez ces patients (RR = 1,18 [1,03-1,35] ; $p = 0,02$). Ces derniers ont été plus nombreux à voir une amélioration de leurs symptômes d'angine (24 % ivabradine vs 18,8 % placebo, $p = 0,01$), mais le bénéfice était accompagné en contrepartie d'un risque significativement augmenté d'effets indésirables sérieux, dont la bradycardie et la fibrillation auriculaire (FA) ($p \leq 0,001$). Il faut cependant noter que des doses allant jusqu'à 10 mg BID ont été utilisées, ce qui est supérieur aux doses actuellement recommandées.

Deuxième étude sur l'insuffisance cardiaque

La dernière étude, SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I_f inhibitor ivabradine Trial)¹⁷, est la principale étude à avoir mené à l'approbation de l'ivabradine au Canada. Cet essai clinique évaluait l'effet de l'ivabradine en sus d'un traitement standard optimal chez des patients avec FC ≥ 70 bpm en rythme sinusal et IC chronique



Cas clinique 2/2

L'apparition de phosphènes est un effet indésirable fréquent durant les premiers mois de traitement par ivabradine. Ce phénomène est bénin et généralement autorésolutif. On peut donc rassurer le patient à cet égard. Il peut alors continuer à prendre son médicament. Si jamais ce phénomène persistait ou s'il l'incommodait beaucoup, il pourrait cesser la prise d'ivabradine d'un coup après en avoir discuté avec son médecin, bien entendu, car l'arrêt n'est pas associé à une tachycardie rebond.

(FeVG ≤ 35 %) stable symptomatique (NYHA II-IV) qui avaient eu au moins une hospitalisation liée à l'IC dans la dernière année. Le lecteur est invité à se référer au **tableau IVc** pour les spécifications de cette étude. Bien qu'une recommandation explicite d'augmenter la dose des bêta-bloquants jusqu'aux doses cibles utilisées dans les études cliniques (**tableau V**)¹ ait été donnée aux investigateurs, seulement le quart des patients a atteint cette dose cible et uniquement la moitié a atteint 50 %. Ces taux peuvent sembler bas, puisque le critère d'admission était une FC > 70 bpm. Néanmoins, ces taux sont réalistes puisqu'une récente méta-analyse des études phares en IC a estimé qu'uniquement 15 % à 30 % de tous les patients, quelle que soit la FC, atteignent les doses recommandées de bêta-bloquants.

L'ivabradine a réduit la FC au repos d'environ 15 bpm à 28 jours, effet qui s'est maintenu dans le temps. Une amélioration de la classe NYHA a été notée chez légèrement plus de patients avec le traitement actif (28 % vs 24 %, $p \leq 0,001$), et la qualité de vie s'est également améliorée avec l'ivabradine, proportionnellement à la baisse de la FC⁹. Pour ce qui est du critère principal évalué, l'ivabradine a diminué significativement le risque composé de mort CV et d'hospitalisations pour IC de 18 % (RR = 0,82 [0,75-0,90], $p < 0,0001$, RA = -5 %) à partir de trois mois puis tout au long de l'étude^{4,17}. Cela est essentiellement attribuable à une baisse des hospitalisations pour IC de 26 % ($p < 0,0001$) et de mortalité liée à l'IC ($p = 0,014$), puisqu'il n'y a pas eu d'effet sur la mortalité toutes causes confondues et sur la mortalité CV. Il n'y a pas eu de différence de réponse à l'ivabradine selon différents facteurs potentiellement confondants. Par contre, une différence entre les patients ayant une FC au repos ≥ 77 bpm et ceux ayant une FC entre 70 et 76 bpm a été notée ($p = 0,029$), les premiers ayant retiré le plus de bénéfices du traitement : diminution de 25 % pour le critère principal d'évaluation ($p < 0,0001$) et de 39 % pour le critère secondaire de mortalité liée à l'IC ($p < 0,001$). Ces patients ont aussi eu une réduction de 18 %, du risque de mortalité CV et toutes causes confondues, et des bienfaits, proportionnels à la baisse de la FC, ont été constatés dès 28 jours⁹. À noter que les bénéfices de l'agent pour les patients avec une FC au repos de 70 à 76 bpm n'étaient pas statistiquement significatifs¹⁷.



Opinion d'un expert

Malgré les nombreuses limitations clairement décrites, cet agent a certainement un rôle à jouer dans l'arsenal thérapeutique pour certains patients avec insuffisance cardiaque et fraction d'éjection abaissée, à savoir ceux qui demeurent symptomatiques malgré la trithérapie recommandée (ARM, bêta-bloquant et IECA/ARA) aux doses optimales. Le clinicien doit néanmoins faire tous les efforts possibles pour atteindre les doses cibles de ces différents agents avant d'instaurer un quatrième médicament, en particulier les bêta-bloquants, puisqu'ils présentent de nombreux avantages, dont la réduction de la mort subite, et qu'ils agissent, du moins en partie, en réduisant la fréquence cardiaque.

Dre Anique Ducharme,

cardiologue, Institut de cardiologie de Montréal.

Ainsi, l'ivabradine a obtenu l'indication de Santé Canada uniquement pour une $FC \geq 77$ bpm, bien que la SCC recommande l'ivabradine à partir de 70 bpm¹, puisqu'il s'agit du critère d'inclusion dans l'étude SHIFT. Le nombre de patients à traiter par l'ivabradine pour éviter un événement en environ deux ans est de 20, nombre somme toute comparable à celui de l'Entresto^{MD} (sacubitril/valsartan)⁴.

Enfin, l'étude SHIFT n'a pas directement investigué l'effet de l'ivabradine sur le NT-proBNP, un biomarqueur diagnostique et pronostique important en IC. Une petite étude de 25 patients permet d'établir que l'ivabradine a un bénéfice, avec une diminution des concentrations sériques de NT-proBNP de 44,5 % par rapport au placebo ($p = 0,002$)⁹. Pour ce qui est du remodelage cardiaque, une sous-étude de SHIFT a révélé que l'ivabradine avait mené à une diminution significative du volume ventriculaire gauche et à une amélioration absolue d'environ 2,5 % de la FeVG⁹.

Application clinique

Compte tenu des résultats des études précédentes, l'ivabradine est pour l'instant essentiellement utilisée en IC avec FeVG abaissée. En effet, il n'y a pas eu de bénéfices chez les patients avec MCAS seulement, et il y a eu un signal d'effet délétère chez les angineux. Cela pourrait être dû au fait que l'augmentation de la FC est essentiellement liée à l'activation neuro-hormonale dans la population avec IC, ce qui n'est pas le cas chez les patients angineux¹⁶. La problématique de FC trop élevée concerne de

VIII Interactions⁵

Substances pouvant interagir	Description de l'interaction	Conduite clinique suggérée
Inhibiteurs puissants du CYP3A4 : claritromycine, ritonavir, atazanavir, kétoconazole, itraconazole, etc. Inhibiteurs du CYP3A4 intestinal : pamplemousse et jus de pamplemousse	Interaction pharmacocinétique majeure : augmentation des concentrations sériques d'ivabradine et de son métabolite actif. Risque de bradycardie et de troubles de la conduction.	Combinaison contre-indiquée, à éviter complètement.
Inhibiteurs modérés du CYP3A4 : vérapamil et diltiazem	Interaction pharmacocinétique et pharmacodynamique : augmentation des concentrations sériques d'ivabradine et de son métabolite actif, et effet additif pour la FC, risque de bradycardie.	Combinaison contre-indiquée, à éviter complètement. Les bloqueurs des canaux calciques non dihydropyridiniques sont à éviter en IC avec FeVG abaissée.
Autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, par exemple : fluconazole	Interaction pharmacocinétique modérée : augmentation possible des concentrations sériques d'ivabradine et de son métabolite actif.	Utiliser l'ivabradine avec prudence. Débuter par une dose de 2,5 mg BID et surveiller étroitement la FC.
Inducteurs puissants du CYP3A4 : phénytoïne, phénobarbital, rifampine, millepertuis, etc.	Interaction pharmacocinétique majeure : diminution des concentrations sériques d'ivabradine et de son métabolite actif. Risque de diminuer l'effet du traitement.	Combinaison qui peut s'utiliser en pratique, en surveillant la réponse clinique. Prendre l'ivabradine aux doses habituelles, puis titrer selon la fréquence cardiaque. Ne pas oublier d'ajuster la dose à la baisse, si nécessaire, à l'arrêt de l'inducteur. Le millepertuis devrait cependant être évité.
Simvastatine	L'ivabradine diminue de 50 % l'exposition à la simvastatine.	Changer de statine ou surveiller l'effet sur le bilan lipidique.
Médicaments prolongeant l'intervalle QT : antiarythmiques comme la quinidine, le dyso-pyramide, les antipsychotiques, les antidépresseurs, les antibiotiques, les anti-5HT ₃ , etc.	Interaction majeure : risque d'arythmie.	Éviter la combinaison, si possible. Si absolument nécessaire, faire un ECG avant d'instaurer le traitement, puis périodiquement ensuite. Ajuster la dose d'ivabradine ou cesser au besoin.
Diurétiques : furosémide, métholazone, hydrochlorothiazide, etc.	Pas d'interaction <i>per se</i> . Risque d'arythmie si hypokaliémie ou hypomagnésémie.	Cette combinaison a été utilisée largement dans les études cliniques. Surveiller les électrolytes périodiquement.
Amiodarone	Risque de FA augmenté.	À éviter. Si absolument nécessaire, l'effet de l'amiodarone devrait être stable avant de commencer à prendre l'ivabradine, un ECG devrait être entrepris et un suivi étroit, réalisé.

IX Posologie et coût du traitement⁵

FC	Posologie
> 60 bpm	Augmenter la dose de 2,5 mg BID jusqu'à 7,5 mg BID maximum.
50 à 60 bpm	Garder la même dose.
< 50 bpm ou signes ou symptômes de bradycardie	Diminuer la dose de 2,5 mg BID. Si la dose prise par le patient est déjà de 2,5 mg BID, cesser le traitement.

Le coût d'achat pour le pharmacien pour un mois de comprimés de 5 mg est de 50,73 \$ et pour un mois de comprimés de 7,5 mg, de 92,85 \$.

nombreux patients avec IC, la prévalence variant entre 35 % et 70 % au Canada et en Europe⁹. Comme la FC varie physiologiquement dans le temps et est influencée par plusieurs facteurs, le praticien doit tenter d'obtenir le portrait le plus juste de la situation du patient avant d'instaurer l'ivabradine. Ainsi, il est recommandé que la FC soit mesurée lors de trois visites différentes au moins, à l'aide d'un ECG, d'un *holter* 24 heures, d'un monitoring ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) ou de mesures répétées⁵.

De plus, l'ivabradine s'ajoute au traitement standard, la triple thérapie ayant le potentiel d'améliorer la FeVG et les symptômes d'IC. Ainsi, on doit au préalable tenter d'optimiser le traitement par bêta-bloquants, puisque ces médicaments diminuent la mortalité CV. En pratique, il peut être difficile d'atteindre les doses cibles, l'hypotension pouvant être un effet secondaire limitant. En outre, d'autres effets secondaires associés à ces molécules peuvent incommoder les patients (dépression, fatigue, étourdissements, impuissance chez l'homme, bronchospasme, etc.).

Le lecteur pourra consulter un algorithme à la **figure VI** permettant de mieux situer la molécule dans le traitement de l'IC avec FeVG abaissée. Dans les lignes directrices de la SCC, l'ivabradine supplante maintenant la digoxine⁴. En effet, bien qu'une analyse rétrospective comparant l'ivabradine et la digoxine ait permis d'estimer que l'ampleur du bénéfice était le même avec les deux molécules, la digoxine présente certains désavantages : de nombreuses interactions, un index thérapeutique étroit, une élimination selon la fonction rénale et possiblement une augmentation de la mortalité chez les femmes⁴. Elle sera donc réservée aux patients ayant aussi une FA. Par rapport à l'association sacubitril/valsartan, qui représente une autre option d'intensification du traitement pour les patients symptomatiques, le choix devrait se faire en individualisant la thérapie⁹. On pourrait privilégier l'ajout d'ivabradine au sacubitril/valsartan pour un patient avec hypotension, syndrome cardio-rénal, insuffisance

Conseils aux patients

- Ce médicament est utilisé conjointement avec vos autres médicaments pour l'insuffisance cardiaque, afin de réduire vos battements de cœur et de diminuer le risque d'être hospitalisé.
- Vous devez prendre votre médicament deux fois par jour, au déjeuner et au souper.
- Si vous oubliez une dose, sautez-la et prenez la dose suivante au moment habituel. Ne doublez surtout pas la dose.
- Plusieurs médicaments et produits de santé naturels peuvent interagir avec votre médicament. Il est recommandé de consulter votre pharmacien avant de commencer à prendre ou de cesser un médicament ou un produit de santé naturel.
- Il est conseillé de surveiller votre pouls au repos. Le but du traitement est d'obtenir un pouls entre 50 et 60 bpm d'ici quelques semaines. Par contre, si vous ressentez de la fatigue, des essoufflements ou si votre pouls descend sous 50 bpm, vous devriez consulter votre médecin.
- Consultez aussi votre médecin si vous présentez des battements de cœur irréguliers, des palpitations, des évanouissements, une douleur à la poitrine, un gain de poids de plus de deux livres en deux jours ou un problème de pression artérielle.
- Vous pourriez remarquer l'apparition de lumières clignotantes dans votre vision. Cela se produit surtout en changeant d'une pièce sombre à éclairée. Ce n'est pas dangereux et cela disparaît généralement quelques semaines après le début du traitement. Soyez prudent si vous faites une activité qui demande une bonne vision, par exemple conduire un véhicule de nuit ou un équipement lourd.
- Ne consommez pas de pamplemousse ou de jus de pamplemousse pendant ce traitement.
- Vous devriez recevoir le vaccin contre l'influenza annuellement et au moins une fois le vaccin contre le pneumocoque.
- Vous devriez tenter de maintenir un poids santé, faire des exercices selon votre tolérance environ trois fois par semaine, limiter votre consommation de sel à 2 à 3 grammes/jour ainsi que votre consommation d'alcool, et ne pas fumer.

rénales chroniques ou hyperkaliémie, puisque l'ivabradine n'a pas d'impact à ce niveau. À l'opposé, le sacubitril/valsartan pourrait être privilégié en présence d'hypertension, d'arythmie ou chez un patient porteur d'un défibrillateur implantable (DCI) ou avec une thérapie de resynchronisation cardiaque (TRC) ou dépendant d'un cardiostimulateur. Enfin, les lignes directrices de la SCC suggèrent d'optimiser la triple thérapie avant d'ajouter l'ivabradine¹, mais en pratique, beaucoup de patients avec IC ne prennent pas d'antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes (ARM); une étude canadienne a révélé que moins de la moitié des patients admissibles en recevaient¹⁸. Également, dans l'étude SHIFT, aucune différence dans la réponse n'a été notée entre ceux qui prenaient un ARM et ceux qui n'en prenaient pas. Pour ce qui est d'une

Suivis et surveillance de la thérapie

Type de suivi	Quoi ?	Quand ?
Efficacité	■ FC atteinte (cible de 50 à 60 bpm au repos) ■ Dose prise	Toutes les deux semaines, jusqu'à atteinte de la cible, puis tous les six mois
Innocuité	■ Évaluer la présence de bradycardie symptomatique ou FC < 50 bpm. ■ Évaluer la présence de symptômes de FA. Comme elle peut aussi être asymptomatique, vérifier que le patient passe des ECG périodiquement. ■ Évaluer la présence de phosphènes. ■ TA	En même temps
Observance	■ Vérifier que le patient prend bien BID en mangeant.	En même temps

potentielle combinaison sacubitril/valsartan et ivabradine, les études sur l'ivabradine n'ont pas inclus ces patients et l'étude PARADIGM-HF (Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure) sur le sacubitril/valsartan ne comprenait qu'un faible pourcentage de patients prenant également de l'ivabradine¹⁹.

Certaines limites à l'applicabilité des résultats de SHIFT doivent être évoquées. La première limite concerne la faible utilisation des bêta-bloquants. En effet, on peut se demander si un bénéfice serait observé si les bêta-bloquants étaient à doses cibles, puisqu'aucun effet significatif sur le critère principal d'évaluation de SHIFT n'a été obtenu chez les patients recevant ≥ 50 % des doses cibles de bêta-bloquants⁴. Il y a eu cependant moins d'événements dans ce groupe, et ces patients ont tout de même retiré des bénéfices significatifs quant à la réduction des hospitalisations pour IC (-19 %). Comme seulement 11 % des patients de SHIFT ne prenaient aucun bêta-bloquant, il est difficile de généraliser les résultats de l'étude à cette sous-population¹⁷. De plus, l'ivabradine ne diminue pas le risque de mort subite, contrairement aux bêta-bloquants.

La deuxième limite découle du mode d'action unique de l'ivabradine; puisque le médicament agit exclusivement au niveau du nœud sinusal, un rythme sinusal est essentiel. Ainsi, les patients avec FA, *flutter*, maladie sinusale ou bloc sino ou atrio-ventri-

culaire du deuxième ou troisième degré ne sont pas des candidats à l'ivabradine. Malheureusement, la FA, qui est la forme d'arythmie cardiaque soutenue la plus fréquente, touche également beaucoup de patients avec IC et sa prévalence est proportionnelle à la gravité de l'IC, atteignant jusqu'à 35 % des patients de classe NYHA II à III²⁰.

La troisième limite est reliée aux patients portant un cardiostimulateur qui est actif plus de 40 % du temps; ces patients ont été exclus des études⁴. En effet, on cible généralement une fréquence cardiaque entre 50 et 60 bpm avec l'ivabradine. Le médicament pourrait donc augmenter la stimulation par cardiostimulateur. On a également dénombré très peu de patients avec une TRC ou avec un DCI dans SHIFT (1,1 % pour le premier et 3,2 % pour le deuxième)¹⁷. Pourtant, un nombre considérable de sujets à l'étude aurait été admissible. Une étude américaine estime que chez les patients ayant eu une récente hospitalisation pour IC avec FeVG ≤ 35 %, environ 33 % d'entre eux seraient admissibles à la TRC²¹. Le faible pourcentage de patients avec ces dispositifs dans SHIFT s'explique en partie par le fait que la population à l'étude provenait essentiellement d'Europe de l'Est. Une analyse *post-hoc* a cependant confirmé que les patients avec bloc de branche gauche répondaient aussi bien à l'ivabradine que les autres⁷.

Effets indésirables

Les principaux effets indésirables de l'ivabradine sont énumérés au **tableau VII**⁵. Malgré son effet autolimitant sur la FC, l'effet indésirable le plus fréquent dans l'étude SHIFT était la bradycardie, soit une FC < 50 bpm avec ou sans symptômes. Environ 10 % des patients traités par l'ivabradine présentaient cet effet indésirable. La FC doit donc être surveillée; si elle diminue de moins de 50 bpm ou si un patient devient symptomatique, il est suggéré d'ajuster la posologie ou d'interrompre le traitement selon la conduite suggérée dans la section posologie. Par ailleurs, en diminuant la FC, l'ivabradine augmente également l'intervalle QT. Un ECG est recommandé lors des suivis ou au besoin. La molécule a un certain potentiel arythmogène; l'incidence de FA étant légèrement plus élevée dans l'étude SHIFT chez les patients sous ivabradine que sous placebo (9 % vs 8 %, $p = 0,012$)¹⁷. Il est donc important pour les patients de reconnaître les symptômes de FA (p. ex., décompensation de leur IC, étourdissements, essoufflements, palpitations, douleur thoracique) et de consulter au besoin. Par ailleurs, des ECGs devraient être effectués régulièrement afin de déceler une FA, car certains patients sont asymptomatiques. Rarement, des troubles de la conduction ont été constatés (dysfonctionnement du nœud sinusal, bloc AV du troisième degré). Le traitement doit être interrompu dans ce cas. Paradoxalement, des cas d'hypertension non contrôlée ont été rapportés avec l'ivabradine; ainsi, la pression artérielle doit donc être surveillée.

Sur le plan ophtalmique, la rétine contient des canaux I_h appartenant à la même famille que les canaux I_f du nœud sinusal ciblés par l'ivabradine. En agissant à ce niveau, l'ivabradine peut entraîner une vision brouillée ou des phosphènes, soit la perception de taches lumineuses dans le champ de vision. Cet effet indésirable est proportionnel à la dose utilisée et est réversible à l'arrêt du traitement. Il se produit surtout au cours des deux premiers mois de traitement et ne requiert généralement pas l'arrêt du traitement, la plupart des cas étant légers et autorésolutifs. Cependant, les patients doivent être avisés de prudence lorsqu'ils font des activités qui demandent une bonne vision.

Mise en garde et contre-indications

Grossesse et allaitement

Il existe très peu de données sur l'ivabradine pendant la grossesse. Le poids moléculaire et la liaison modérée aux protéines plasmatiques laissent présager un passage placentaire de l'ivabradine. Puisque les études animales ont démontré une tératogénicité, l'utilisation du produit est contre-indiquée chez la femme enceinte⁵. En pratique, deux cas d'exposition sont rapportés. Une femme enceinte a été exposée à partir de la 10^e semaine pendant un mois; l'enfant est né en bonne santé²². Une autre femme présentant une cardiomyopathie induite par une tachycardie sinusale persistante a reçu de l'ivabradine à partir du deuxième trimestre et a mis au monde un enfant en bonne santé. Aucune donnée n'est disponible en allaitement chez l'humain. Les observations chez les études animales ainsi que les caractéristiques de la molécule laissent présumer une sécrétion dans le lait maternel, avec des concentrations possiblement plus élevées que les concentrations sanguines²². À la lumière de ces données, le fabricant contre-indique l'utilisation de l'ivabradine pendant l'allaitement⁵.

Gériatrie

L'étude SHIFT comprenait relativement peu de sujets de plus de 75 ans, soit environ 11 % de la population à l'étude¹⁷. Bien qu'on n'ait pas observé de différence pharmacocinétique cliniquement significative chez ces patients, ils présentaient tout de même un risque plus élevé de bradycardie. En conséquence, le traitement devrait être instauré à la dose de départ de 2,5 mg BID.

Pédiatrie

L'étude SHIFT excluait les patients de moins de 18 ans. Ainsi, Santé Canada considère que l'innocuité et l'efficacité pour cette tranche d'âge n'ont pas été démontrées⁵. On retrouve cependant dans la littérature médicale une étude à répartition aléatoire,

contrôlée, en double aveugle et multicentrique, qui a examiné l'efficacité et la sécurité de l'ivabradine chez 116 patients de 6 mois à 18 ans, atteints d'une cardiomyopathie dilatée et IC symptomatique avec FeVG ≤ 45 % (NYHA II-IV). Le but était d'atteindre une réduction moyenne de la fréquence cardiaque de plus de 20 % sans bradycardie. Celui-ci a été atteint chez 69 % des patients sous ivabradine versus 12 % des patients sous placebo ($p < 0,0001$). Après 12 mois, les enfants sous ivabradine ont présenté une augmentation supérieure de la FeVG que les enfants sous placebo (13,5 % vs. 6,9 %; $p = 0,024$). La molécule a présenté un profil d'effets indésirables similaire à celui de la population adulte.

Troubles cardiovasculaires

L'ivabradine ne doit pas être utilisée en cas de sténose aortique, d'hypotension sévère, d'arythmie ventriculaire ou supraventriculaire, y compris en cas de FA, de bloc AV du deuxième degré ou de toute autre maladie du nœud sinusal. Les patients devant être stables hémodynamiquement avant de commencer à prendre l'agent, l'ivabradine ne peut être instaurée en IC décompensée. Par ailleurs, les patients porteurs d'un cardiostimulateur étant stimulés plus de 40 % du temps, avec un syndrome du QT long congénital, prenant des médicaments allongeant le QT ou ayant des antécédents familiaux de QT long ne devraient pas non plus recevoir d'ivabradine⁵.

Insuffisance hépatique et rénale

Le métabolisme de l'ivabradine est essentiellement hépatique. Ainsi, la molécule est contre-indiquée en insuffisance hépatique sévère et doit être utilisée avec prudence aux autres stades. Il n'y a pas d'ajustement à faire en fonction de la clairance à la créatinine, mais on doit l'utiliser avec prudence si la clairance est inférieure à 15 mL/minute, car aucune donnée n'est disponible dans cette population⁵.

Interactions médicamenteuses

Les interactions avec l'ivabradine et la conduite clinique suggérée sont détaillées au **tableau VIII**⁵. A noter par le lecteur que les interactions concernent majoritairement le métabolisme de la molécule par le cytochrome CYP3A4⁵.

Posologie et coûts du traitement

La posologie de départ est de 5 mg BID, sauf chez les patients de 75 ans ou plus, ayant des antécédents de troubles de la conduction ou prenant un inhibiteur modéré du CYP3A4, chez qui on devrait commencer le traitement à 2,5 mg BID. Après deux semaines, la posologie peut être modifiée en fonction de la FC ou de la tolérance selon

l'ajustement de la posologie proposée au **tableau IX**⁵. La dose maximale est de 7,5 mg BID. Il est conseillé de prendre le médicament au déjeuner et au souper, l'absorption du médicament étant meilleure en présence de nourriture. On peut envisager de cesser le traitement si ce dernier n'a pas eu d'effet significatif sur la FC après trois mois. L'ivabradine est disponible en comprimés pelliculés de couleur saumon aux teneurs de 5 mg et de 7,5 mg. Les comprimés sont sécables et contiennent du lactose.

Au moment de la rédaction de cet article, l'ivabradine n'était pas inscrite sur la liste des médicaments de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a, en revanche, recommandé son inscription sur la liste des médicaments d'exception pour les patients répondant aux critères de l'indication reconnue au Canada²³. Ces patients doivent également avoir été hospitalisés dans la dernière année pour IC et être sous trithérapie pour l'IC depuis un mois, à moins d'intolérance ou de contre-indication. Servier offre un programme d'échantillonnage jusqu'à la couverture du médicament⁹. Les conseils à donner au patient sont présentés dans le **Conseils au patient** et le suivi et la surveillance de la thérapie, dans le **Suivis et surveillance de la thérapie**.

Conclusion

Pour l'instant, l'ivabradine demeure un médicament destiné à une niche, soit celle des patients insuffisants cardiaques avec FeVG abaissée, ayant un rythme sinusal et qui demeurent à haut risque à cause de leur FC, malgré une triple thérapie optimisée. Étant donné que tous les patients avec FA (35 %) et TRC (33 %) seront probablement exclus, combien de patients cela concernera-t-il? Une parution canadienne portant sur 1096 patients suivis en clinique d'IC a permis d'estimer qu'environ 11 % d'entre eux seraient admissibles à recevoir l'ivabradine²⁴. Ce chiffre sera sûrement moindre au Québec, puisque l'INESSS a, pour sa part, recommandé son inscription sur la liste des médicaments d'exception pour les patients répondant aux critères de l'indication reconnue au Canada²³, soit le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche diminuée (≤ 35 %) chez les patients adultes de classe NYHA II ou III en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque au repos est ≥ 77 battements par minute, en vue de réduire l'incidence de la mortalité cardiovasculaire et des hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque. ■

Références

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

1. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A et coll. **Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure.** *Can J Cardiol.* 2017;33(11):1342-1433
2. Heart and Stroke Foundation. [En ligne]. Ottawa (ON); 2016. The Burden of Heart Failure (Report on the Health of Canadians) [cité le 17 janvier 2018]. Disponible : <https://www.heartandstroke.ca/-/media/pdf-files/canada/2017-heart-month/heartandstroke-reportonhealth-2016.ashx?la=en>
3. CDC. [En ligne]. Atlanta (GA); 2016. Heart Failure Fact Sheet. [modifié le 16 juin 2016; cité le 17 janvier 2018]. Disponible : https://www.cdc.gov/dhds/data_statistics/fact_sheets/fs_heart_failure.htm
4. RxFiles. [En ligne]. Saskatoon (SK); 2017. **SHIFT: Ivabradine LANCORA versus Placebo in Chronic Systolic Heart Failure.** [cité le 21 janvier 2018]. Disponible : <http://www.rxfiles.ca/rxfiles/uploads/documents/SHIFT%20Trial%20Summary.pdf>
5. Servier Canada. [En ligne]. Laval (QC); 2016. Monographie de produit. [modifié le 6 mars 2017; cité le 21 janvier 2018]. Disponible : https://www.servier.ca/sites/default/files/webform/produits/PM_LANCORA_French_March%206%2C%202017.pdf?ts=1508548794
6. SHIFT study investigators. [En ligne]. Mode of Action/ SHIFT Study. [cité le 21 janvier 2018]. Disponible : <https://www.shift-study.com/ivabradine/mode-of-action/>
7. Böhm M, Piña I, Borer JS. [En ligne]. New-York (NY); 2014. Heart Failure and Recent Heart Rate Trial Data, what does it "Signify"? [cité le 21 janvier 2018]. Disponible : https://www.medscape.org/viewarticle/836003_transcript
8. Padmanabhan, S. BEAUTIFUL: Ivabradine for Reducing Coronary Artery Disease. Prescriber: The Journal of Prescribing and Medicines Management. 2009;20(3):37-41.
9. Howlett, JJ, Gianetti N, Liu P. [En ligne]. New-York (NY); 2017. **Practical and Precision Heart Failure Management.** [cité le 21 janvier 2018]. Disponible : <http://www.imedicus.ca/fr/event/practical-and-precision-heart-failure-management.html>
10. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): A subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9641):817-21.
11. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G, et coll. Antianginal and Antiischemic Effects of Ivabradine, an If Inhibitor, in Stable Angina: A Randomized, Double-Blind, Multicentered, Placebo-Controlled Trial. *Circulation.* 2003;107(6):817-23.
12. Tardif J, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox KM, et coll. Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J.* 2005;26(23):2529-36.
13. Ruzyllo W, Tendera M, Ford I, Fox K, et coll. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: A 3-month randomised, double-blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs.* 2007;67(3):393-405.
14. Fox K, Ford I, Steg PG, et coll. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9641), 807-816.

15. Fox K, Ford I, Steg PG, et coll. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: A subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J*. 2009;30(19):2337-2345.
16. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R, et coll. Ivabradine in Stable Coronary Artery Disease without Clinical Heart Failure. *N Engl J Med*. 2014;371(12):1091-9.
17. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A et coll. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): A randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376(9744):875-885.
18. Miller R, Howlett JJ. Utilization of aldosterone receptor antagonists in mild congestive heart failure with systolic dysfunction. *Can J Cardiol*. 2012;28(5):S348.
19. Okumura N, Jhund PS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, et coll. Effects of Sacubitril/Valsartan in the PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure) According to Background Therapy. *Circ Heart Fail*. 2016;9(9). pii: e003212.
20. Lubitz SA, Benjamin EJ, Ellinor PT. Atrial Fibrillation in Congestive Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2010;6(2):187-200.
21. Lyons K, Ezekowitz J, Liang L, Heidenreich PA, Yancy CW, DeVore AD, et coll. Impact of Current Versus Previous Cardiac Resynchronization Therapy Guidelines on the Proportion of Patients With Heart Failure Eligible for Therapy. *JACC Heart Fail*. 2017;5(5):388-392.
22. Ivabradine. Dans: Briggs GG, Freeman R K, Towers et coll. rédacteurs(s). *Drugs in Pregnancy and Lactation 11 éd*. Philadelphia (PA): Wolters Kluwer; 2017. p. 1648.
23. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. [En ligne]. Québec (QC) Lancora (MC)- Insuffisance cardiaque chronique (Avis au ministre). [cité le 21 janvier 2018]. Disponible : http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2017/Lancora_2017_10.pdf
24. Roth SN, Fernando C, Moe GW. Is there a role for ivabradine in the contemporary management of patients with chronic stable heart failure in Canada? *Can J Cardiol*. 2015;31(10):S108.

12. Parmi les énoncés suivants, lequel est vrai ?

- L'ivabradine permet de réduire la fréquence cardiaque, mais elle peut en contrepartie entraîner une hypotension importante.
- L'effet que l'ivabradine aura sur la fréquence cardiaque est complètement indépendant de la fréquence cardiaque de base.
- On devrait prendre l'ivabradine avec de la nourriture, car sa biodisponibilité en est augmentée.
- L'ivabradine est principalement éliminée par les reins; ainsi, un ajustement de la dose est requis en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère.

13. Concernant les études cliniques sur l'ivabradine, quel énoncé parmi les suivants est vrai ?

- L'étude SHIFT a démontré que l'ivabradine diminuait le risque d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque.
- L'étude BEAUTIFUL a montré des bénéfices à l'utilisation de l'ivabradine, indépendamment de la fréquence cardiaque de base.
- L'étude SIGNIFY a montré une importante réduction de la mortalité associée à l'utilisation de l'ivabradine chez les patients angineux.
- L'ivabradine n'est pas associée à un risque de bradycardie ou de phosphènes.

14. Parmi les affirmations suivantes, laquelle est vraie ?

- L'ivabradine ne doit jamais être utilisée avec un inducteur enzymatique, par exemple la rifampine.
- Il est suggéré d'instaurer l'ivabradine à raison de 2,5 mg BID en gériatrie.
- L'ivabradine ne peut en aucun cas être débutée chez un patient qui ne reçoit pas d'antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes.
- L'ivabradine est sécuritaire en grossesse et allaitement.

Suite des questions sur la page suivante

15. Dans quel cas pourrait-on utiliser l'ivabradine ?

- M. CB, patient insuffisant cardiaque chronique avec FeVG = 30 %, FC au repos moyenne mesurée lors de trois *holters* de 95 bpm et symptomatique. Présentement traité par du sotalol pour sa fibrillation auriculaire, car il est allergique à l'iode.
- Mme AB, patiente suivie en clinique d'insuffisance cardiaque pour une cardiomyopathie dilatée ayant entraîné une ICC avec FeVG abaissée ≤ 35 %. Sa FC au repos moyenne après trois mesures est de 60 bpm. Elle est présentement traitée par triple thérapie médicamenteuse optimisée et thérapie de resynchronisation cardiaque pour un bloc de branche gauche, la stimulation cardiaque basale étant établie à 60 bpm.
- Mme KB, patiente de 65 ans ayant manifesté une insuffisance cardiaque avec FeVG abaissée ≤ 40 % à la suite d'un traitement par trastuzumab pour un cancer du sein il y a cinq ans. Cette patiente a une FC au repos moyenne de 85 bpm à l'ECG et demeure très symptomatique de son insuffisance cardiaque, malgré une triple thérapie optimisée. Elle reçoit présentement du citalopram 40 mg DIE pour ses bouffées de chaleur.
- M. MT, patient de 45 ans suivi en externe, FeVG = 20 % à la suite d'une myocardite, FC au repos moyenne de 77 bpm après trois ECG, symptomatique malgré une triple thérapie optimisée. Syndrome cardio-rénal.



Québec
Pharmacie

Annoncez-vous!

Communiquez avec **Nancy Dumont**

514 843-2132

envoyer un courriel



JONQUIÈRE

Pharmacie Pascal Néron
et Michael Voisine

Pharmacien(ne) recherché(e) Temps plein ou partiel

*Pharmaciens propriétaires présents
et à l'écoute de vos besoins*

Équipe technique compétente et dynamique

Pharmacie moderne rénovée en 2018

DVCC pilulier par 3 ATP certifiées

Projet de DVCC de la chaîne de travail

Salaire compétitif

*Nous voulons trouver la personne
qui fera la différence!*

418 547-4706

Affiliée à



BRUNET ST-HYACINTHE (SECTEUR STE-ROSALIE)

Recherche pharmacien(ne) entre 20 à 30 heures par semaine

- Horaire flexible
- 1 fin de semaine sur 4
- Débit d'ordonnances raisonnable
- Équipe dynamique
- Clientèle facile
- Travail à 2 pharmaciens de jour

Patricia Gagnon

450 799-4545

bironpatrice@videotron.ca

Affiliée à



PHARMACIEN(NE)

+ Temps plein + Sherbrooke

Poste offert à Sherbrooke dans une
pharmacie axée sur les services
cliniques

**Pharmacien(ne)s passionné(e),
nous sommes à votre recherche!**

Une carrière gratifiante axée sur
les services cliniques et soins
aux clients vous intéresse?

Joignez-vous à notre équipe!

Nous vous offrons :

- + Salaire compétitif et programme d'avantages sociaux
- + Horaire agréable
- + Cotisation OPQ et FARPOPQ payée
- + Équipe dynamique et compétente
- + Équipe de collaboration interprofessionnelle
- + Pratique variée et DVCC pilulier

Envoyer votre CV par courriel à

emploi@pharmasoniaboutin.com

+ Service en pharmacie + Visite en résidence + Suivi en GMF

*Suivez le rythme
de l'actualité*

**Abonnez-vous dès maintenant
ProfessionSanté.ca**



L'ACTUALITÉ
médicale
L'INFOLETTRE DES MÉDECINS

L'actualité
pharmaceutique
L'INFOLETTRE DES PHARMACIENS



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

Delphine Rochefort, Pharm. D., MBA

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

ÉDITRICE EXÉCUTIVE, HEALTHCARE GROUP

Donna Kerry

DIRECTEUR, SERVICES DE PRODUCTION
ET CONCEPTION

Derek Estey

GESTIONNAIRE DE LA PRODUCTION

Lisette Pronovost

DIRIGEANTS ENSEMBLEIQ

PRÉSIDENT DU CONSEIL
D'ADMINISTRATION

Alan Glass

PRÉSIDENT ET CHEF DE LA DIRECTION

David Shanker

DIRECTEUR DE L'EXPLOITATION
ET DIRECTEUR FINANCIER

Richard Rivera

DIRECTEUR DE LA MARQUE

Korry Stagnito

PRÉSIDENTE, ENSEMBLEIQ
CANADA

Jennifer Litterick

PRÉSIDENT DES SOLUTIONS
D'ENTREPRISE

Terese Herbig

DIRECTEUR DU NUMÉRIQUE

Joel Hughes

DIRECTRICE DES RESSOURCES
HUMAINES

Jennifer Turner

VICE-PRÉSIDENTE SENIOR,
INNOVATION

Tanner Van Dusen

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.



*vous remercie et
vous donne rendez-vous pour
le numéro de juin 2018.*

N'hésitez pas à exprimer votre opinion !



cleduc@ensembleiq.com