



Québec
Pharmacie

La référence en formation continue

Octobre 2018 | vol. **65** | n° **7**

Le liftegrast



Gestion des AOD en périopératoire

Contribution du pharmacien
dans la prévention du suicide

Prise en charge du patient cirrhotique

3,5 HRES DE FC

N° d'accréditation de l'OPQ: 4333

eCortex.ca

Permettriez-vous à vos patients de définir leurs propres schémas posologiques?



Cela vaut également pour le cannabis à des fins médicales.

Nous croyons que les patients ont besoin de vous.

Maintenant que le cannabis à usage récréatif est légal, vos patients auront plus que jamais besoin de votre aide.

Spectrum Cannabis est déterminée à améliorer la vie des patients et à appuyer les professionnels de la santé.

Prescrivez votre expertise.

www.SpectrumCannabis.com



SpectrumCannabis^{MC}

Le Cannabis Médical.
Simplifié.

Éditorial

La politique...

À vos soins

Gestion des anticoagulants oraux directs en périopératoire

Place aux questions

Comment le pharmacien peut-il contribuer à prévenir le suicide ?



Les pages bleues

Prise en charge du patient cirrhotique

Avez-vous entendu parler de...

Le liftegrast (Xiidra^{MD})

QUESTIONS DE



répondez sur
eCortex

R E C R U T E M E N T



Nous recherchons
DES RESPONSABLES
pour les chroniques

à vos soins

à votre
service sans
ordonnance

Pour plus d'informations, qp.redacteurs@gmail.com



La politique...

Au moment d'écrire ces lignes, la campagne électorale est en cours depuis deux semaines et, déjà, je constate un nivellement par le bas à propos des enjeux relatifs à la santé. Au moment où vous lirez ces lignes, vous aurez déjà constaté qui aura le mieux vendu sa salade de façon à se faire élire. Car il ne faut pas se leurrer, les politiciens visent à ébranler les émotions des électeurs. Le contenu réel de leurs messages passe souvent en deuxième au moment de voter.

Ne vous trompez pas, j'ai de l'admiration pour les gens qui se lancent en politique. C'est probablement loin d'être facile — plus particulièrement à l'heure des réseaux sociaux —, c'est se faire critiquer, examiner sous toutes les coutures et parfois mépriser. Là où le bât blesse, c'est la coexistence de la politique et de la gestion au sein du gouvernement. Cela fait en sorte que la gestion de la santé, soit près de la moitié du budget de l'État, se fait trop souvent au gré de la faveur populaire, surtout en fin de mandat. En ce sens, je ne crois pas que la politique serve le bien de la population en matière de santé.

Cela pourrait expliquer, en partie, le manque de vision des gouvernements sur l'apport des pharmaciens, tant dans le réseau qu'en milieu communautaire. Où est notre valeur ajoutée dans l'organisation des services de santé? La réponse n'est pas si simple. Probablement pas dans la distribution, au sens strict du terme, mais dans les services cliniques. On en vient alors à parler d'un mode de rémunération juste et équitable de nos services pharmaceutiques, entre autres services à la population.

Un gouvernement gestionnaire respectueux avec une vision honnête de notre valeur et de notre contribution en matière de soins pharmaceutiques, c'est ça que la population mérite.

Les services pharmaceutiques offerts en première ligne (CLSC, soins à domicile, GMF), en milieu communautaire (pharmacies de quartier), en seconde ligne (CH, cliniques externes, pharmacies spécialisées) sont d'autres enjeux dont on discute peu sur le plan politique. Le rehaussement de la formation des ATP, la pénurie de

pharmaciens d'établissement de santé, la spécialisation en pharmacie, les ruptures de stocks de marchandises, la sécurité et le contrôle de la qualité dans la chaîne d'approvisionnement, l'accroissement du coût des médicaments, l'accès aux médicaments très dispendieux, notamment oncologiques, soulèvent aussi des enjeux économiques et éthiques très importants.

On est à même de constater que les vrais enjeux sont tout au plus débattus de manière à provoquer la sympathie de la population et à servir l'intérêt politique ou ceux de lobbys, notamment les assureurs privés. On n'a qu'à penser à quel point les honoraires des pharmaciens ont fait tout un tabac ces dernières années.

Un gouvernement gestionnaire responsable qui s'attaque à des enjeux importants comme ceux-ci, voilà ce que la population mérite également.

L'idée de dépolitiser la santé fait son chemin parmi les acteurs du réseau et de la population. Mais quel gouvernement cédera la gestion de la moitié de son budget ? Il reste à espérer que nous aurons un gouvernement visionnaire, honnête, juste, équitable et responsable pour le mieux-être de notre belle profession et de la population. J'en demande trop, me direz-vous. Mais ça fait du bien parfois de croire en l'impossible. N'est-ce pas ce que nos politiciens font en campagne électorale ? ■

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

d'ICI
DEPUIS 1955



Ensemble vers de NOUVEAUX HORIZONS

Pro Doc est la plus ancienne entreprise de médicaments génériques au Québec et n'a cessé de progresser depuis 1955, ce dont nous sommes particulièrement fiers. Elle y est également la marque de médicaments la plus vendue depuis les six dernières années et ceci n'aurait pu se concrétiser sans le support inconditionnel de nos fidèles clients.

Notre industrie fait face à des défis importants : des exigences réglementaires accrues, des baisses de prix et un contexte de plus en plus propice à des enjeux d'approvisionnement, pour ne nommer que ceux-ci.

C'est pourquoi nous croyons que de travailler tous ensemble nous permettra d'assurer un avenir prometteur à nos entreprises respectives, tout en continuant de vous donner le meilleur service de l'industrie!

100%
avec VOUS

Pro Doc

Texte rédigé par **Patricia Tremblay**, B. Pharm, Pharmacie Fournier et Gosselin, Sherbrooke.

Révision : Isabelle Taillon, B. Pharm, M.Sc., Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Québec.

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

Texte original soumis le 15 août 2018.

Texte final remis le 31 août 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.

Gestion des anticoagulants oraux directs en périopératoire

Discussion

Différentes pathologies requièrent une anticoagulation. Ces traitements peuvent être à court ou à long terme. On peut mentionner la fibrillation auriculaire, le remplacement de valve cardiaque, la thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire, certains cancers actifs, etc. Chacune de ces raisons médicales met le patient à risque thromboembolique de façon plus ou moins importante. Ce niveau de risque peut être stratifié en fonction de l'indication^{1,2,3,4} (**tableau 1**).

Les traitements anticoagulants oraux sont les antagonistes de la vitamine K : la warfarine et l'acénocoumarol (rarement); et les anticoagulants oraux directs (AOD),

QUESTION DE



Objectifs d'apprentissage

1. Se familiariser avec l'évaluation des risques thromboemboliques et hémorragiques des patients.
2. Déterminer les situations où une cessation de l'AOD en périopératoire est nécessaire ainsi que la place des « ponts » à l'héparine.



Cas clinique 1/1

Monsieur DC, 79 ans, a reçu des instructions par la poste concernant une coloscopie, avec résection de polypes, prévue pour le mois prochain. Dans les documents de la coloscopie, il est mentionné : « Si vous prenez un anticoagulant comme du Coumadin ou du Fragmin, veuillez aviser votre médecin de famille ou le médecin ayant prescrit votre examen afin de connaître la marche à suivre. » M. DC vous consulte, car il prend du Xarelto^{MD} 20 mg die pour des embolies pulmonaires récidivantes (le dernier épisode date d'il y a quelques années). Il sait qu'il s'agit d'un anticoagulant et il veut savoir s'il doit le cesser et à quel moment. Il prend aussi du bisoprolol 5 mg die, de la rosuvastatine 40 mg die et du lorazépam 1 mg die prn. Il a une clairance à la créatinine de 48 mL/min (selon la formule de Crockroft-Gault).

I Stratification du risque thromboembolique^{1,2,3,4}

	Valves	FA	Thromboembolie
Haut risque	■ Mitrale ■ À bille ou à disque ■ AVC ou AIT ≤ 3 mois	■ CHADS₂ 5-6 ■ AVC ou AIT ≤ 3 mois ■ Maladie valvulaire * ■ Cardioversion récente (de moins de 6 semaines)	■ TVP ou EP ≤ 3 mois ■ Thrombophilie sévère** ■ Thrombopénie induite par l'héparine (HIT) (3 mois ou moins)
Risque modéré	■ Bicuspide, avec 1 facteur de risque : ≥ 75 ans, FA, insuffisance cardiaque, HTA, diabète, AVC ou AIT	■ CHADS₂ 3-4	■ TVP ou EP 3-12 mois ■ TVP ou EP récurrente ■ Cancer actif ■ Thrombophilie modérée***
Risque faible	■ Bicuspide, sans facteur de risque	■ CHADS₂ 0-2 et aucun antécédent de AVC ou AIT)	■ TVP ou EP : > 12 mois

* En présence de prothèse valvulaire mécanique, de sténose mitrale rhumatismale ou de sténose mitrale (modérée à sévère) non rhumatismale

** Déficience en protéine C, protéine S, ou antithrombine, syndrome des anticorps antiphospholipides

*** Mutation hétérozygote du facteur V de Leiden ou mutation du gène prothrombine hétérozygote

AVC : Accident vasculaire cérébral; AIT : Accident ischémique transitoire; EP : Embolie pulmonaire; FA : Fibrillation auriculaire; HTA : Hypertension artérielle; TVP : Thrombose veineuse profonde

soit le dabigatran (Pradaxa^{MD}), l'apixaban (Eliquis^{MD}), le rivaroxaban (Xarelto^{MD}) et l'édoxaban (Lixiana^{MD}).

Lors d'interventions médicales ou de procédures effractives chez les patients anti-coagulés, on doit se demander si le traitement anticoagulant expose ou non le patient à un trop grand risque de saignements. Plusieurs types d'intervention existent, et il

II Risque hémorragique relié aux différentes interventions^{2,4,5,6,8}

	Type d'intervention
Risque très faible	Extraction dentaire (1 ou 2 dents), nettoyage dentaire, biopsie de peau, extraction cancer de peau, chirurgie de cataractes, colposcopie, vasectomie, traitement de varices veineuses
Risque faible	Endoscopie sans polypectomie, endoscopie sans biopsie ou avec biopsie mucosale ⁴ , gastroscopie, autres procédures dentaires, procédures dermatologiques, procédures ophtalmologiques, cytoscopie sans biopsie, certaines procédures effractives (thoracentèse, paracentèse, arthrocentèse), infiltration articulaire, bronchoscopie sans biopsie, <i>coronographie, chirurgie des hémorroïdes, autres procédures dentaires, insertion d'un stimulateur cardiaque (pacemaker) ou défibrillateur interne (si aucun pont à l'héparine n'est utilisé)*</i>
Risque modéré	Autre chirurgie intra-abdominale (incluant cholecystectomie par laparoscopie ou réparation d'une hernie par laparoscopie), intra-thoracique, orthopédique ou vasculaire, chirurgie du sein, biopsie ou aspiration de la moelle épinière, biopsie de nodule lymphatique
Risque élevé	Chirurgie orthopédique majeure (chirurgie de remplacement hanche-genou), chirurgie du système génito-urinaire majeure (prostatectomie, résection tumeur de la vessie), neurochirurgie (intracrânienne ou spinale), chirurgie vasculaire majeure (réparation anévrisme aorte abdominale, bypass aorto-fémoral), épidurale, hystérectomie, chirurgie cardiaque (pontage, remplacement valve), résection pulmonaire, chirurgie anastomose intestinale, traitement de varices intestinales, procédures effractives (biopsie rein-prostate-cône cervical, polypectomie du côlon, péricardiocentèse), amygdalectomie, chirurgie plastique reconstructive.

* Les interventions en italiques sont des procédures situées dans la zone grise entre risque faible et modéré.

peut être complexe de les stratifier en niveaux de risque hémorragique précis, mais le **tableau II** propose un classement général relativement complet.

Après avoir déterminé les risques thromboemboliques du patient et le risque de saignements, on peut plus aisément déterminer si on doit cesser ou non l'anticoagulant⁵.



- Les interventions à très faible ou faible risque de saignements ne requièrent aucun arrêt de l'AOD.
- Les interventions à risque modéré nécessitent généralement un arrêt de l'AOD. Toutefois, un consensus peut être trouvé entre le médecin responsable de l'intervention et celui qui prescrit l'AOD afin de la conserver, surtout chez des patients à risque élevé de thrombose.
- Les interventions à risque élevé nécessitent en tout temps un arrêt de l'AOD.

Dans la mesure du possible, chez les patients dont le niveau de risque thromboembolique est élevé mais pouvant diminuer avec le temps (p. ex., thrombose veineuse pro-

III Arrêt des AOD préopératoire^{1,4,5,6,11}

Médicament	Clcr (mL/min)**	Pour les procédures à risque modéré	Pour les procédures à risque élevé
Dabigatran	≥ 50	Arrêter la veille (2 doses)	Arrêter 2 jours avant (4 doses)
	30-50	Arrêter 2 jours avant (4 doses)	Arrêter 4 jours avant (8 doses)
	≤ 30*	Arrêter 4 jours avant (8 doses)	Arrêter 5 jours avant (10 doses)
Rivaroxaban Edoxaban	≥ 30	Arrêter la veille (1 dose)	Arrêter 2 jours avant (2 doses)
	≤ 30*	Arrêter 3 jours avant (3 doses)	Arrêter 4 jours avant (4 doses)
Apixaban	≥ 30	Arrêter la veille (2 doses)	Arrêter 2 jours avant (4 doses)
	≤ 30*	Arrêter 3 jours avant (6 doses)	Arrêter 4 jours avant (8 doses)
Reprise post-op***		24 h post-op	48 heures post-op

* Bien qu'habituellement les AOD ne soient pas recommandés en présence d'une clairance à la créatinine inférieure à 30 mL/min, un arrêt plus long de l'AOD peut être requis en présence d'une insuffisance rénale très sévère.

** Clcr avec formule de Cockcroft-Gault.

*** À moins d'un trouble de l'hémostase ou d'une présence de saignements importants, retarder de 24 heures de plus.

fonde intervenue il y a moins de trois mois), il est suggéré de reporter les interventions médicales à risque de saignements modéré à élevé.

Plusieurs instances^{1,4,5,6} ont émis leurs propres recommandations quant à l'arrêt des AOD, et elles ne sont pas uniformes. Toutefois, deux concepts sont constants : l'arrêt de l'AOD doit tenir compte de la fonction rénale des patients et du risque hémorragique inhérent à l'intervention. Quant à la reprise postopératoire, elle tient compte, uniquement, du risque hémorragique lié à l'intervention et devrait faire l'objet d'une réévaluation par le médecin ayant effectué la procédure, afin de statuer sur le risque hémorragique réel du patient. Un résumé de ces recommandations se trouve dans le **tableau III**.

Doit-on faire un « pont » à l'héparine ?

La majorité des études sur le bénéfice d'un pont à l'héparine ont été menées avec des patients sous antagoniste de la vitamine K. L'étude la plus importante est l'étude BRIDGE, qui montre un risque de saignements trois fois plus élevé dans le groupe avec pont à l'héparine⁷. Les risques de saignements par rapport au risque de thrombose dans le groupe avec pont étaient de 13 comparativement à 1 et de 5:1 dans le groupe sans pont. Cette étude avait tout de même plusieurs limites : les patients rece-

S

- Le patient mentionne qu'il passera une coloscopie avec résection de polypes dans 22 jours.
- Il n'a pas reçu d'instructions particulières quant à son anticoagulation.

O

- Homme de 79 ans
- Anticoagulé avec rivaroxaban (Xarelto^{MD}) 20 mg die pour embolie pulmonaire récidivante
- Clcr : 48 mL/min (formule de Crockroft-Gault)
- Tension artérielle traitée bien contrôlée (BPTRu : 134/82)
- HASBLED : n/a CHADS₂ : n/a

A

Une évaluation de son traitement anticoagulant devrait être faite en fonction du type d'intervention à subir. Une coloscopie avec polypectomie est considérée comme une intervention à risque élevé^{1,2,4} de saignements, soit environ 0,3 % à 10 %⁴. De fait, la situation requiert une cessation de l'AOD en périopératoire, soit deux jours avant, avec reprise 48 heures postintervention. Malgré le risque thromboembolique modéré associé à l'état de santé du patient, aucun pont à l'héparine n'est recommandé.

P

- On prend contact avec le gastro-entérologue afin de confirmer le type d'intervention prévu; convenir de l'arrêt de l'AOD.
- Des explications et un calendrier sont fournis au patient concernant l'arrêt et la reprise de son rivaroxaban en vue de son endoscopie.
- Un suivi conjoint sera fait en postopératoire afin de surveiller les signes de saignements ou d'embolie pulmonaire.
- Une copie de cette note sera envoyée au médecin de famille du patient afin de l'aviser de la conduite déterminée avec le gastro-entérologue.

vaient tous la warfarine pour fibrillation auriculaire et 75 % d'entre eux avaient un score CHADS₂ de 3 et moins. Même si un pont à l'héparine peut être nécessaire chez certains patients à risque thromboembolique important, pour la majorité d'entre eux, cela occasionne entre autres un risque excessif de saignements (postopératoires) et un séjour hospitalier plus long, sans une diminution très claire des risques de thromboembolie⁸. Pour les patients sous AOD, étant donné que la demi-vie des AOD est prévisible, les recommandations actuelles sont généralement de ne pas faire de pont^{1,4,8,10,11}. Toutefois, pour des patients à très haut risque embolique ou qui doivent subir une chirurgie à très haut risque hémorragique, le prescripteur pourrait faire des exceptions.

Acte pharmaceutique facturable

Contre-indication : interrompre la prise d'un médicament prescrit _____ WC ■



Information pour le gastro-entérologue

Tel que discuté lors de notre entretien téléphonique, voici le calendrier remis au patient concernant la prise en charge de son Xarelto^{MD} en prévision de l'endoscopie avec polypectomie prévue le 15 septembre prochain. Tenant compte du risque embolique modéré de ce dernier et du risque élevé de l'intervention, je vous ai suggéré de cesser temporairement son AOD (2 jours avant au surlendemain de l'intervention) afin de diminuer les risques de saignements pendant et après l'intervention, proposition que vous avez acceptée. Cette information pourra compléter votre dossier. Merci toutefois de nous aviser après la procédure si le risque de saignements s'avère plus élevé qu'initialement prévu : un report de la reprise du Xarelto pourrait alors être souhaitable.

En toute collaboration,

La pharmacienne

Références

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

1. Whittom E. Arrêt et reprise des anticoagulants oraux lors d'une procédure invasive (2^e partie). L'Actualité pharmaceutique [En ligne.] 19 mars 2014. [Cité le 15 août 2018.] Disponible : <http://www.professionsante.ca/pharmaciens/actualites/symposium-de-la-faculte-de-pharmacie-de-luniversite-laval-arret-et-reprise-des-anticoagulants-oraux-lors-dune-procedure-invasive-2e-partie-26469>
2. Thrombose Canada [En ligne.] Whitby (ON) : Thrombose Canada; 2013. Peri-operative management of patient who are receiving warfarin. [Cité le 15 août 2018.] Disponible : http://www.thrombosiscanada.ca/guides/pdfs/Warfarin_perioperative_management.pdf
3. BRIDGE Study Investigators. Bridging Anticoagulation: Is It Needed? Circulation 2012; 125: e496-e498.
4. Acosta RD, Abraham NS, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Early DS, Eloubeidi MA, et coll. The management of antithrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy. Gastrointest Endosc. 2009; 70(6): 1060-70.
5. Taillon I. Guide d'utilisation : Les anticoagulants oraux directs (AOD). 2^e éd [En ligne.] 2017. [Cité le 15 août 2018.] Disponible : https://www.ciasss-ca.gouv.qc.ca/fileadmin/documents/Professionnels/Guide_de_pratique_clinique/guide_aod_anticoagulants_oraux_directs_ou_naco_juin2017.pdf
6. Blostein M, Kerzner R. Practice guideline of anticoagulothrapy management. 3^e éd. [En ligne.] 2012. [Cité le 15 août 2018.] Disponible : <http://www.jgh.ca/uploads/Hematology/JGH%20ACO%20Guidelines%20Final%2006-29-2012.pdf>
7. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, et coll. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2015; 373(9): 823-33.
8. Rechenmacher SJ, Fang JC. Bridging Anticoagulation: Primum Non Nocere. J Am Coll Cardiol. 2015; 66 (12) : 1392-403.

9. INESSS [En ligne.] Québec (Qc) : Gouvernement du Québec; 2014. Anticoagulothérapie chez l'adulte. [Cité le 15 août 2018.] Disponible : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS_outil_choix_anticoagulothérapie.pdf
10. Canadian Cardiovascular Society. The Canadian cardiovascular society's atrial fibrillation guideline [En ligne.] 2016. [Cité le 15 août 2018.] Disponible : http://www.ccs.ca/images/Guidelines/PocketGuides_EN/AF_Gui_2016_PG_EN.pdf
11. Thrombose Canada [En ligne]. Whitby (ON): Thrombose Canada; 2018. NOACS/DOACS*: perioperative management. [Cité le 15 août 2018.] Disponible : <http://thrombosiscanada.ca/wp-content/uploads/2018/05/NOACs-DOACs-Perioperative-Management-2018May17.pdf>



eCortex^{ca}

Répondez à ces questions en vous rendant sur eCortex.

Date limite : 8 octobre 2019. Donne 3,5 UFC.

N° d'accréditation : 4333

1. **Pour une patiente sous Pradaxa^{MD} (dabigatran) avec une clairance de 40 mL/min (selon la formule de Cockcroft-Gault), quand doit-on cesser son AOD lors d'une hystérectomie ?**
 - 5 jours avant
 - 4 jours avant
 - 2 jours avant
 - La veille
 - Ne pas cesser
2. **Une patiente sous édoxaban (Lixiana^{MD}) avec une clairance de 70 mL/min (selon la formule de Cockcroft-Gault) doit subir une extraction de deux dents de sagesse. Quand doit-on cesser l'AOD ?**
 - 5 jours avant
 - 4 jours avant
 - 2 jours avant
 - La veille
 - Ne pas cesser
3. **La littérature scientifique est de moins en moins en faveur des ponts à l'héparine; ils sont donc moins fréquents. Lequel parmi les patients suivants pourrait tout de même en bénéficier ?**
 - Patient sous rivaroxaban ayant un pontage cardiaque.
 - Patient sous dabigatran faisant de la FA et des embolies récidivantes.
 - Patient sous warfarine avec embolie de moins de trois mois.
 - Patiente sous warfarine ayant hystérectomie.
 - Patient de 90 ans sous apixaban.

Trouver le bon produit pour chaque patient est tout simple avec Spectrum^{MC}

Le code de couleurs Spectrum catégorise nos produits de cannabis médicinal selon leurs taux de THC et de CBD.



Notre gamme de produits Spectrum comprend maintenant les nouvelles gélules de cannabis

Offertes en rouge, bleu ou jaune pour un dosage simple et précis.



Obtenez les dernières nouvelles à www.SpectrumCannabis.com

Texte rédigé par **Philippe Vincent**, B. Pharm., M. Sc., BCPP, Institut universitaire en santé mentale de Montréal, **Violaine Masson**, B. Pharm., M. Sc., BCPP, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, **Vincent Dagenais-Beaulé**, Pharm. D., M. Sc., Hôpital général juif, **Simon Lessard**, B. Pharm., MBA, CRE, CTE, Pharmacie Simon Lessard, **Pierre-Marie David**, Pharm. D., Ph. D., professeur adjoint, Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal, **Martine Claveau**, B. Pharm., Pharmacie Martine Claveau et Kevin Mark Kirkcaldy, et **Claude Dagenais**, B. Pharm., Ph. D., Hôpital de Saint-Eustache.

Révision : Monique Séguin, Ph. D., Groupe McGill d'études sur le suicide, et Alain Lesage, Ph. D., Réseau québécois sur le suicide, les troubles de l'humeur et les troubles associés.

Les auteurs et les réviseurs scientifiques ne déclarent aucun conflit d'intérêts lié à la rédaction de cet article. Leurs honoraires pour cet article ont été remis à l'AMPQ. Ils invitent les lecteurs intéressés à contacter l'AQPS pour suivre une formation de sentinelle officielle.

Texte original soumis le 20 août 2018.

Texte final remis le 27 août 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**

Comment le pharmacien peut-il contribuer à prévenir le suicide ?

Introduction

Le travail du pharmacien l'expose aux trois rôles des médicaments dans l'étiologie suicidaire : ils peuvent à la fois prévenir le suicide, augmenter les comportements suicidaires ou servir de poison.

Objectifs d'apprentissage



1. Définir les rôles du pharmacien dans la prévention du suicide.
2. Dépister le risque suicidaire chez les patients vulnérables.
3. Prendre conscience que le pharmacien n'est pas à l'abri des problèmes de santé mentale.

Plusieurs membres de la profession ayant prévenu un suicide sont réunis ici comme auteurs. Pour la première fois, nous osons parler de suicide dans un journal pour pharmaciens francophones.

Nous osons, parce qu'en parler et s'en inquiéter suffisamment pour tendre la main peut sauver une vie; parce qu'on s'est promis cette entraide dans la Charte des droits et libertés, parce que cela pourrait vous aider personnellement ou professionnellement, et parce que le suicide heurte aussi les amis, la famille, et les collègues du disparu¹.

Aujourd'hui, demain, et après-demain seront les derniers jours de neuf Québécois qui rejoindront un million d'autres victimes du suicide cette année. Soixante-seize Québécois feront une tentative de suicide aujourd'hui, autant d'hommes que de femmes².

Le suicide est la 10^e cause de décès dans le monde. C'est la première cause de décès des hommes de 18 à 39 ans au Québec. Chaque année, le suicide représente 11,3 et 13,2 morts par 100 000 Canadiens et Québécois, respectivement. Trois fois plus d'hommes que de femmes meurent ainsi. Ces dernières préfèrent les intoxications pour attenter à leur vie, et les hommes, des méthodes plus traumatiques, bien que la pendaison soit le moyen le plus utilisé par les hommes et par les femmes. Le groupe d'âge le plus à risque est celui de 35 à 64 ans. Ceux qui ont accès immédiat à un moyen, comme une arme à feu, des poisons ou une grosse quantité de médicaments, sont plus à risque de suicide⁴.

Quatre-vingt-dix pour cent des suicides sont complétés par des personnes souffrant de maladie mentale, dont la moitié souffrait de dépression. Pour nous, pharmaciens, ce groupe inclut tous nos patients qui prennent (ou qui « devraient » prendre) un psychotrope pour traiter ou prévenir une maladie mentale modérée à sévère.

Les principaux facteurs de risque du suicide détectables par un pharmacien dans l'exercice de ses fonctions sont la maladie mentale, les maladies physiques incapacitantes et l'abus de substances. Les déclencheurs de détresse se dépistent s'il y a une bonne alliance thérapeutique entre le pharmacien et son patient. Il peut s'agir, par exemple, de problèmes conjugaux, de séparation, de problèmes financiers, de difficultés au travail, de la perte d'emploi et de la perte ou du suicide d'un être cher. Les indices verbaux comme « J'ai envie d'en finir ! » et « Je ne suis plus capable ! » font partie des derniers appels à l'aide de nos patients².

Le médicament comme arme

Selon les données de 2001-2010, les médicaments sont responsables du décès dans 18 % des suicides au Québec (2,6/100 000 habitants)⁵. Parmi ces décès, les médicaments en vente libre ont causé le décès dans 8 % des cas (surtout l'acétaminophène) et dans 92 % des cas il s'agissait des médicaments du système nerveux central (SNC), surtout les opioïdes (51 %), les psychotropes (25 %) et les anxiolytiques (9 %).

De plus, 76 % des hospitalisations pour intoxication impliquaient des médicaments d'ordonnance, tels que les psychotropes (36 %) et les anxiolytiques (26 %), et 24 % des hospitalisations impliquaient un médicament sans ordonnance, surtout l'acétaminophène (53 %)⁵.

Dans deux hôpitaux montréalais, il a été documenté que les tentatives de suicide par médicaments impliquaient également la consommation d'alcool et de drogue dans environ 20 % et 30 % des cas. La plus embarrassante des statistiques est que 12 % et 24 % des médicaments d'ordonnance et en vente libre avaient été achetés sous notre nez avec une intention de suicide⁵. Seulement 7 % des tentatives sont faites avec les médicaments de quelqu'un d'autre.

Ainsi, nos patients vulnérables sont ceux qui ont des ordonnances actives de psychotropes ou de narcotiques, car ils sont à risque de les utiliser pour se suicider.

Un des rôles officiels du pharmacien est de limiter l'accumulation des médicaments. Ainsi, à chaque changement de posologie d'un psychotrope, demandez au patient de rapporter les flacons de doses caduques pour les détruire sécuritairement.

Le médicament en prévention du suicide

Les patients qui prennent du lithium ou de la clozapine font moins de tentatives de suicide au long cours. Cipriani et coll. ont trouvé des coefficients de probabilité (*odds ratio*, OR) de 0,13 et de 0,36 pour la prévention du suicide avec le lithium en maladie affective bipolaire et en dépression respectivement⁶. Meltzer a comparé les comportements suicidaires entre la clozapine et l'olanzapine chez 956 schizophrènes⁷. La clozapine évitait 20 suicides en deux ans, et il y avait moins d'hospitalisations et d'interventions d'urgence. L'étude FIN11 avait documenté 0,84 suicide par 1000 personnes-années avec clozapine et deux suicides par 1000 personnes-années avec l'olanzapine⁸. Aucune autre étude n'a démontré le bénéfice de médicaments spécifiques, mais tous les cliniciens affirment que la prise en charge médicale prévient le suicide.

Le médicament comme facteur de risque du suicide

Plusieurs classes de médicaments font l'objet d'un avertissement de Santé Canada sur le risque de suicide, de tentatives et d'idées suicidaires, telles que les antidépresseurs, les psychostimulants et les antiépileptiques. Il n'est pas clair que ces mises en garde, qui ont souvent provoqué la diminution de la prescription de ces agents, aient diminué le taux de suicides. Certains auteurs notent même une augmentation du taux de suicides chez les jeunes après l'avertissement ayant mené à moins d'ordonnances d'antidépresseurs⁹. Néanmoins, il convient d'expliquer aux patients commençant à prendre un antidépresseur, surtout ceux de moins de 25 ans, qu'ils pourraient ressen-

tir une agitation, de l'irritabilité, de l'impulsivité et une augmentation de l'énergie avant d'avoir un bénéfice sur l'humeur.

Aucun médicament ne présente un risque de suicide augmenté assez élevé en valeur absolue pour être contre-indiqué chez un patient qui en a besoin. Le risque de « suicidalité » double chez les patients sous antiépileptiques, mais la valeur absolue est de 0,43 % patients vs 0,22 % dans le groupe placebo. Le nombre nécessaire pour nuire (*number needed to harm*, NNH) est donc de 476 patients, et l'avertissement est pour toute la classe, bien que la carbamazépine et l'acide valproïque semblent protecteurs¹⁰. Le risque de suicide pour les autres médicaments demeure controversé : la documentation ne permet pas d'émettre des recommandations claires¹¹⁻¹².

Au carrefour de ces trois rôles du médicament se trouve une compétence fondamentale pour le pharmacien : aborder la thématique du suicide avec ses patients vulnérables dans l'univers achalandé de son travail quotidien.

Le pharmacien dans l'action

Les pharmacies sont bien implantées dans les communautés du Québec. L'accès à un professionnel de la santé y est accessible et gratuit, ou à peu de frais. Les clients y bénéficient d'une évaluation ponctuelle ou régulière de leur état de santé physique et mentale.

Le pharmacien a l'habitude de parler 1 à 2 minutes à ses patients, juste assez pour qu'ils se sentent écoutés, respectés et pensent à le consulter ou à lui lancer la dernière perche, si besoin. Au mieux, ce geste améliore l'alliance thérapeutique et permet de faire un suivi adéquat du plan de soins pharmaceutiques.

Pour dépister les idées suicidaires, il faudrait accorder environ une minute de plus aux patients vulnérables. S'ils mentionnent un facteur de risque de suicide ou de détresse psychologique, il convient de tout arrêter pour leur porter secours. L'importance de gérer la détresse psychologique supprime l'égo, les préjugés, les intérêts financiers, la clinique et le service à la clientèle. Il suffit de demander à ses collègues de ne pas être dérangé pendant cinq minutes, sous aucun prétexte, et de suivre les instructions présentées dans le **tableau 1**. Cette méthode fut adaptée à partir du modèle d'intervention de l'AQPS.

Déontologie

Le *Code de déontologie des pharmaciens*¹³ prévoit que « [...] le pharmacien peut communiquer un renseignement protégé par le secret professionnel en vue de prévenir un acte de violence, dont un suicide, lorsqu'il a un motif raisonnable de croire qu'un danger imminent de mort ou de blessures graves menace une personne ou un groupe de personnes identifiables ». Il doit en détailler la raison dans le dossier du patient.

I

Principes d'intervention rapide pour pharmacien occupé

	Étapes	Verbatim
i.	Identifier le patient par son nom complet et sa date de naissance, son adresse et son numéro de téléphone s'il n'est pas client.	« Quel est votre nom ? » « Quand êtes-vous né ? » « Quelles sont vos coordonnées ? »
ii.	Aller dans un bureau confidentiel. Enlever son sarrau.	« Je m'inquiète pour vous, parlons-en, je veux vous aider. »
iii.	Développer l'alliance thérapeutique rapidement.	Ton empathique, sans jugement, sans recherche de solution : « Qu'est-ce qui ne va pas ? » « Qu'est-ce qui vous fait souffrir ? »
1	Évaluer la dangerosité : Comment, où et quand la personne pense-t-elle se suicider ? (COQ)	« Avez-vous des idées noires ? Comme des flashes rapides ou des idées organisées ? À quelle fréquence ? » « Songez-vous au suicide ? » « Avez-vous pensé à une méthode ? » (C) « Avez-vous accès à la méthode ? » (C) « Où allez-vous faire ça ? (O) « Quand voulez-vous faire ça ? » (Q)
2	Évaluer les éléments protecteurs et aggravants : ■ Antécédents de tentative ? ■ Abus de substances ? ■ Capacité de contrôle ? ■ Présence de proches ou d'amis ? ■ Capacité à espérer du changement ? ■ Capacité à prendre soin de soi ?	« Avez-vous déjà fait des tentatives de suicide ? » « Comment vous êtes-vous senti après ? » « Est-ce qu'il vous arrive de consommer des substances ? » « Sur une échelle de 1 à 10, où 10 représente le contrôle total sur les idées suicidaires, à combien êtes-vous ? » « Avec qui habitez-vous ? » « Avec qui pouvez-vous parler de vos problèmes ? » « Quand c'est moins pire, à quoi vous raccrochez-vous ? » « Est-ce que vous dormez bien ? Mangez-vous bien ? » « Quelles sont vos occupations ? » « Êtes-vous suivi par un professionnel ? »
2'	Optionnel : Semer le doute.	Si vous avez du temps, profitez-en pour explorer le vécu de la personne avec sa souffrance, et essayez de comprendre ; « Pensez-vous que vous serez mieux après votre mort ? Comment le savez-vous ? » « Qu'est-ce que vous aimeriez qui change dans votre vie ? » « Comment pourriez-vous arriver à cela ? » « Quelles solutions avez-vous envisagées pour vous sortir de votre situation ? » « Qu'avez-vous fait dans le passé pour surmonter une situation similaire ? » « Qu'avez-vous essayé de faire jusqu'à maintenant pour vous en sortir ? »
3	Conclure en sécurité. Prendre une décision pour la surveillance nécessaire. COQ vert : pas de plan, espoir. Adresser à des amis/proches et/ou faire un suivi dans 48 heures. COQ jaune : plan incomplet ou > 48 heures, idées suicidaires quotidiennes. Surveillance étroite requise en centre de crise ou hospitalier. 1 866-APPELLE vous aidera à trouver un centre de crise. COQ rouge : COQ < 48 h ou moins. Services d'urgence et intervention médicale nécessaires 9-1-1	VERT « On est d'accord que vous en discutiez avec votre femme cette semaine. Vous êtes capable. » « Comme on vient de le décider ensemble, je vous donne une quantité suffisante de médicaments pour la semaine et on se revoit la semaine prochaine. » « Pouvez-vous me promettre de me rappeler si quelque chose ne va pas ? » JAUNE « Le plan, c'est que vous alliez passer la fin de semaine au centre de crise. Je vais les appeler pour leur mentionner les médicaments que vous prenez. » ROUGE « Je suis inquiet pour votre sécurité. Je pense qu'il faudrait contacter un centre de crise, votre équipe soignante, ou aller à l'hôpital. » « Je ne suis pas à l'aise de vous laisser seul. J'aimerais que des professionnels prennent en charge votre sécurité. »
iv.	Plan B si vous ne pouvez aller plus loin.	« Appelons au 1 866-APPELLE ensemble pour qu'ils nous aident à prendre la bonne décision. »

Le pharmacien comme sentinelle

Les sentinelles en prévention du suicide se définissent comme des adultes qui, par leur travail, leurs activités bénévoles, la place qu'ils occupent dans leur milieu ou leur communauté, ou leurs qualités d'aidant naturel, sont susceptibles d'être en contact avec des personnes suicidaires¹⁴. Les deux rôles du sentinelle sont d'établir le contact avec la personne souffrante, puis d'établir un lien avec la ressource d'aide appropriée. Pour aider ces personnes à rechercher puis à obtenir de l'aide, il faudra briser plusieurs mythes et tabous.

En 2012, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a évalué le déploiement des réseaux de sentinelles à travers le Québec. Tant les organismes communautaires que le réseau de la santé ont collaboré entre 2006 et 2012 pour déterminer les groupes à risque de suicide et former des sentinelles sur le terrain. Des entreprises, des cercles de fermières, des écoles, des services de police et des services médicaux ont participé à ce déploiement qui est, malheureusement, inégal et impermanent¹⁴.

Les initiatives pour former les pharmaciens à la prévention du suicide sont récentes. La plus importante se déroule dans l'État de Washington, où 17 types de professionnels de la santé, dont les pharmaciens, doivent suivre une formation officielle de trois heures pour renouveler leur licence en 2018. En Australie, les pharmacies communautaires sont encouragées financièrement à avoir un membre du personnel en service formé au Mental Health first Aid. D'ailleurs, cette formation est offerte aux étudiants de première année inscrits dans un programme des sciences de la santé¹⁵.

D'autres initiatives, comme celles de l'Université de San Diego¹⁶ (n = 103) et de l'Université Stanford¹⁷ (n = 173), ont permis de mesurer les attitudes des pharmaciens par rapport au suicide. Les résultats montrent qu'après de courtes formations ils sont plus empathiques, confiants et ouverts à intervenir en cas de détresse psychologique.

Le Québec est riche d'environ 30 000 sentinelles dans les écoles, les CLSC et autres endroits de services publics, formés par des centres de prévention du suicide².

Une importante initiative québécoise est le cours de prévention du suicide en pharmacie donné aux étudiants de 3^e année à la faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Après neuf cohortes d'environ 180 étudiants, le Québec est plus fort de 1620 pharmaciens-sentinelles¹⁸.

La santé mentale des professionnels de la santé

La détresse psychologique est répandue chez les travailleurs de la santé¹⁹. Malgré nos connaissances et nos compétences, les pharmaciens ne sont pas à l'abri des problèmes de santé mentale pouvant mener au suicide. Bien qu'il n'y ait pas de statistiques sur les pharmaciens québécois, il faut savoir que l'épuisement professionnel et le suicide seraient plus fréquents chez les médecins par rapport à la population générale²⁰.



On attirait récemment l'attention sur la santé mentale des étudiants^{21,22}. C'est un enjeu important et prioritaire pour nos deux facultés de pharmacie, à l'origine de plusieurs initiatives, puisqu'il importe de commencer sa carrière du bon pied^{23,24}. À Québec, le comité Zenétude, formé de membres du personnel, organise des activités pour contrer l'anxiété de performance, et les étudiants ont créé un comité d'entraide entre pairs, le PHAre. Les deux universités concernées ont des services d'aide aux étudiants (SAÉ) qui incluent le soutien psychologique (aide.ulaval.ca et www.sae.umontreal.ca). Nos deux facultés travaillent étroitement avec les SAÉ, présentent des conférences sur plusieurs sujets de santé mentale, ont des conseillers en gestion des études qui guident les étudiants, et participent à un programme de sentinelles pour la prévention du suicide.

Notre crédibilité professionnelle serait-elle compromise si nos collègues ou nos patients savaient qu'on a déjà souffert – ou qu'on souffre encore – d'un problème de santé mentale? Serait-elle au contraire augmentée? Au Royaume-Uni, les professionnels craignent le jugement de leurs collègues, sommes-nous si différents²⁵?

Les pharmaciens du futur

Les efforts des universités québécoises sont inspirants pour le futur, mais la veille des pharmaciens-sentinelles serait mieux organisée par l'implication des associations de pharmaciens, à la manière de l'État de Washington. L'enjeu est d'éveiller les pharmaciens à la souffrance mentale qu'ils côtoient dans leur vie privée et professionnelle, pour qu'ils œuvrent encore mieux au bien-être de leur communauté. Pour mieux soigner nos patients, nous devons d'abord prendre soin de nous-mêmes, et nous défaire de nos préjugés sur la santé mentale, parce qu'un pharmacien heureux est un pharmacien chaleureux.

Exemples de cas vécus

Nous, auteurs, connaissons chacun des patients ou des proches qui se sont suicidés ou qui ont tenté de le faire. Nous connaissons même des pharmaciens qui ont souffert de maladie mentale. Ces expériences que nous portons dans la peau sont autant d'arguments pour oser parler du suicide dans un journal pour pharmaciens. Pour terminer, voici quatre exemples de cas vécus (modifiés pour la confidentialité).

Exemple 1

Une patiente de 75 ans me demande conseil à propos d'un effet secondaire lié à son antibiotique, mais, au questionnaire, elle rapporte avoir « la tête vide ». Au dossier, je trouve une ordonnance de bupropion SR 150 mg PO BID en retard. En discutant plus en profondeur, elle me dit : « Je n'aime pas du tout mes symptômes, j'aimerais

vraiment que ça arrête. Je suis seule, ma fille est à Boston. Je pense que j'aimerais mieux mourir que de continuer comme ça ! »

Je l'invite à entrer dans le bureau de consultation, puisqu'il est clair qu'il s'agit d'un appel à l'aide plutôt que d'une demande d'information.

Son COQ est clair :

- Comment ? « Je ne crois pas que les médicaments soient efficaces pour se suicider. Je me lancerai par la fenêtre, ça serait mieux. »
- Où ? « J'habite au 3^e étage. »
- Quand ? « Je me suiciderai juste en période de crise. » Silence de quelques secondes... « Je suis en période de crise ! »

Le risque de suicide est très élevé si la patiente sort de la pharmacie seule. Après une discussion, après un refus initial, la patiente accepte de partir en ambulance, à condition qu'elle puisse le faire à pied, sans être mise sur une civière. Avec son accord, j'ai appelé l'ambulance, spécifiant de ne pas venir avec une civière. En partant, la patiente me dit au revoir et me remercie. Elle a revu son psychiatre, et ses médicaments ont été ajustés. Avec des compromis, des silences et de l'écoute, la patiente a pu être dirigée au bon service de santé. J'ai documenté le tout au dossier.

Exemple 2

Une patiente de 35 ans, que je connais bien pour ses troubles dépressifs, se présente à la pharmacie afin d'obtenir de l'aide. Elle pleure à chaudes larmes et me dit : « Là, rien ne va plus. » Je la conduis au bureau de consultation en étudiant son non-verbal : conjonctive rougeâtre, épaules basses et traits du visage tirés par la fatigue. Elle poursuit : « Il n'y a plus rien qui marche avec moi : le Zoloft, le Pristiq, le Wellbutrin..., qu'est-ce que je dois faire ? »

Je lui pose les questions du PHQ-9. Mon attention s'arrête lorsqu'elle me dit : « Tu sais, j'ai déjà essayé de me suicider dans le passé et, maintenant, je sais comment faire. »

Du PHQ-9, je suis passée au COQ, dont voici les réponses :

- Comment ? « Avec mes Wellbutrin, comme la dernière fois. »
- Où ? « À la maison, car il n'y a personne. »
- Quand ? « Mon pot est plein, et il m'attend à la maison. »

Suivant un code rouge (COQ), je lui propose de téléphoner à la ligne 1 866-APPELLE, mais elle refuse. Elle désire se rendre à l'hôpital d'elle-même afin de voir un psy-

chiatre, car elle ne croit plus aux recettes miracles de son médecin de famille qui se fait âgé. Je lui propose que sa mère vienne la chercher pour l'y accompagner. Elle accepte, tout en se calmant. Le lendemain, j'appelle aux urgences de l'hôpital : ma patiente a bien été prise en charge et elle se porte mieux.

Exemple 3

Un patient régulier de la pharmacie se présente au comptoir pour renouveler ses antihypertenseurs. Au dossier, je m'aperçois du retard dans le renouvellement de ceux-ci. Je décide de le questionner. Sa réponse me prend par surprise : « Je ne vois pas pourquoi je continuerais à prendre tous ces médicaments. De toute façon, à l'âge que j'ai (72 ans), si je meurs, ce sera une délivrance pour tout le monde, je n'ai pas besoin de prolonger ça ! »

Je le rencontre dans le bureau de consultation. Il consent à remplir un questionnaire PHQ-9, qui donne 17 points (symptômes de dépression modérés à sévères). Puis, il se met à pleurer, car il sait que quelque chose ne va pas. Il n'ose pas en parler à ses enfants ou à son médecin, de peur d'être jugé. Il me permet de contacter son médecin pour faire le lien. Ce dernier décide de voir le patient le jour même. Le lendemain, il m'apporte une ordonnance de citalopram. Il me remercie, disant que je viens probablement de lui sauver la vie. Tout un moment fort en émotion !

Exemple 4

Mon ami prend plusieurs psychotropes, mais il souffre tous les jours d'anxiété, de dévalorisation, de manque d'énergie et d'un sentiment de vide.

Un homme peut encaisser les aléas de la vie s'ils sont suffisamment espacés, mais quand ils s'accumulent et que le fonctionnement dégringole, ils s'enchaînent en synergie et provoquent un état de crise, de perte de contrôle. J'ai vécu cette crise au téléphone : mon ami était en furie, déconnecté de la réalité, pleurait et rageait en même temps. Sous mon écoute active se cachait de l'inquiétude véritable.

- Mon pote, es-tu correct ?
- Non ! J'veux tout démolir !
- Tout ? et toi avec ?
- Oui, je veux crever, j'suis tanné de dégringoler et d'amener tout le monde avec moi.
- Avec quoi vas-tu faire ça ?
- Je sais pas, avec une corde, ou foncer dans quelque chose en char.
- Dans la cave pis dans ton quartier ?
- Non, je veux pas que quelqu'un qui me connaît me trouve.

- Qu'est-ce qui peut t'accrocher à la vie ? Donne-moi une dernière chance, man !
- Ma fille pis toi, mon seul ami, j'ai rien d'autre, je suis plus capable de rien.
- Faut pas que tu restes tout seul !
- T'as raison, j'ai perdu le contrôle, je vais faire des conneries !
- J'appelle Suicide Action sur l'autre ligne !
- Non, viens chez nous à la place !
- Je ne me sens pas habile pour gérer ta crise, dude. On appelle, et je viendrai si nécessaire. On verra ce qu'ils recommandent.
- [1 866-APPELLE] Oui bonjour, j'appelle pour mon ami qui est en détresse sur l'autre ligne, je nous mets en appel conférence.

Ce fut une chance pour moi d'assister en direct à l'application de la méthode décrite dans le **tableau 1** par les professionnels de Suicide Action. Mon ami est allé en centre de crise, puis à l'urgence, puis chez ses parents, puis il est retourné chez lui. Dans cette situation de COQ orange, une surveillance étroite était nécessaire.

Mon ami va très bien aujourd'hui. ■

Ressources de prévention du suicide

Sur internet : <http://sante.gouv.qc.ca/conseils-et-prevention/prevenir-le-suicide/>

Au téléphone : 1 866-APPELLE

Références

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

1. *Charte des droits et libertés de la personne. R.L.Q., Chapitre C-12, 1975.*
2. *Association québécoise de prévention du suicide [En ligne. Consultée le 1^{er} juin 2018.]; <https://www.aqps.info>*
3. *Mortalité par suicide, Santéscope, INSPQ. [En ligne. Consulté le 1^{er} juin 2018.]; <https://www.inspq.qc.ca/santescope/syntheses/mortalite-par-suicide>*
4. *Levesque P, Gagné M, Pelletier É, et coll. La mortalité par suicide au Québec : 1981 à 2015 – Mise à jour 2018. Québec, Bureau d'information et d'études en santé des populations, Institut national de santé publique du Québec. 2018. 23 pages.*

5. Bouchard LM, Chartrand E, Dubé PA, et coll. Institut national de santé publique du Québec. *Prévention des intoxications volontaires par médicaments accessibles sans ordonnance – Annexes*. 2016. 106 pages.
6. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, et coll. *Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: Updated systematic review and meta-analysis*. BMJ. 2013; 346: f364.
7. Meltzer HY. *Clozapine Treatment for Suicidality in Schizophrenia International Suicide Prevention Trial (InterSePT)*. Arch Gen Psychiatry 2003; 60(1):82.
8. Tiihonen J, Lönngqvist J, Wahlbeck K, et coll. *11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: A population-based cohort study (FIN11 study)*. Lancet. 2009; 374(9690): 620-7.
9. Noel C. *Antidepressants and suicidality: History, the “black-box” warning, consequences, and current evidence*. Ment Health Clin. 2015; 5(5): 202-11.
10. Britton JW, Jerry JS. *Antiepileptic Drugs and Suicidality*. Drug Healthcare Patient Saf. 2010; 2: 181-9.
11. Gorton HC, Webb RT, Kapur N, Ashcroft DM. *Non-psychotropic medication and risk of suicide or attempted suicide: A systematic review*. BMJ Open. 2016; 6(1): e009074.
12. Koch J, Ward S, Martin B, Thomas C. *A review of suicidality in nonpsychotropic medications*. Ment Health Clin. 2015; 5(5): 224-36.
13. *Code de déontologie des pharmaciens*. Gazette officielle du Québec. 4 juillet 2007: 139(27): 2656-66.
14. *Implantation des réseaux de sentinelles en prévention du suicide dans quatre régions du Québec, rapport d'évaluation*. MSSS. 2012. 58 pages.
15. Mental Health First Aid Australia. *Free Mental Health First Aid training for 1st year health students*. [En ligne. Consulté le 1^{er} juin 2018.] <https://mhfa.com.au/news/2018-02-19/38511/free-mental-health-first-aid-training-1st-year-health-students>.
16. Painter NA, Kuo GM, Collins SP, et coll. *Pharmacist training in suicide prevention*. JAPhA. 2018; 58(2): 199-204.
17. Cates ME, Thomas AC, Hughes PJ, et coll. *Effects of focused continuing pharmacy education on pharmacists' attitudes toward suicide prevention*. Pharmacy Education. 2017; 17(1): 335-40.
18. Vincent PD, David PM. *Suicide prevention in pharmaceutical education: Raising awareness with inspiring stories*. Mental Health Clinician 2016; 6(2): 109-13.
19. *Une majorité de professionnels atteints de détresse psychologique*. Philippe Mercure, La Presse Plus, 23 janvier 2017.
20. *La santé des médecins : état des connaissances et approches préventives (2015)*. [En ligne. Consulté le 8 août 2018.] http://www.pamq.org/assets/pdf/revue_litterature_2015_fr.pdf
21. *L'ombudsman de l'UdeM attire l'attention sur la santé mentale des étudiants*. Sarah R. Champagne, Le Devoir, 17 juillet 2015. [En ligne. Consulté le 8 août 2018.] <http://www.ledevoir.com/societe/sante/445381/l-ombudsman-de-l-udem-attire-l-attention-sur-la-sante-mentale-des-etudiants>
22. *Enquête sur la santé psychologique étudiante*. FAECUM. [En ligne. Consulté le 8 août 2018.] <http://www.faecum.qc.ca/ressources/avis-memoires-recherches-et-positions-1/enquete-sur-la-sante-psychologique-etudiante>
23. Anne Dionne, vice-doyenne aux études et directrice du programme de Pharm.D., Faculté de pharmacie de l'Université Laval (Québec, Qc), communication personnelle, 7 août 2018.
24. Ema Ferreira, vice-doyenne aux études de premier cycle, Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal (Montréal, Qc), communication personnelle, 7 août 2018.

25. Waugh, William, Claudia Lethem, Simon Sherring, and Claire Henderson. 2017. "Exploring Experiences of and Attitudes towards Mental Illness and Disclosure amongst Health Care Professionals: A Qualitative Study." *Journal of Mental Health* 26 (5): 457-63. <https://doi.org/10.1080/09638237.2017.1322184>.



eCortex.ca

Répondez à ces questions en vous rendant sur eCortex.

Date limite : 8 octobre 2019. Donne 3,5 UFC.

N° d'accréditation : 4333

4. **Après une discussion avec un patient qui a de courts flashes suicidaires, vous déterminez que le COQ est vert (risque faible). Par contre, la situation est complexe, car il y a plusieurs facteurs aggravants qui demanderont des précautions additionnelles pour le plan d'action. Lesquels vous feraient douter de laisser partir le patient sans suivi ? Cochez toutes les bonnes réponses.**
- La personne a fait une tentative de suicide il y a un mois.
 - La personne vit seule chez elle et a peu d'amis.
 - La personne a arrêté de prendre son antidépresseur depuis un mois.
 - La personne consomme de l'alcool avec modération à l'occasion.
 - La personne est un professionnel de la santé qui a accès au moyen prévu pour se tuer.
5. **Les médicaments ont des effets sur le suicide, sur les tentatives de suicide ou sur les idées suicidaires. Lequel des médicaments suivants augmente les idées suicidaires chez les moins de 25 ans ?**
- Lithium
 - Amitriptyline
 - Valproate
 - Clozapine

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**

Texte rédigé par **Alexandre Mathieu**, Pharm. D., M. Sc., CHUM, **Victor Ferreira**, Pharm. D., M. Sc., CHUM, et **Raphaël Coutu**, Pharm. D., M. Sc., CIUSSS de l'Estrie-CHUS, site CHUS.

Révision : Catherine Ouellet, B. Pharm., M. Sc., CHUM.

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

Texte original soumis le 29 juillet 2018.

Texte final remis le 16 août 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**

 **Thi Thanh Yen Nguyen, B. Pharm., DESS**

Prise en charge du patient cirrhotique

Résumé

La cirrhose est une atteinte chronique et progressive du foie. Au Canada, les maladies du foie et la cirrhose représentent la 10^e principale cause de décès^{1,2}. Dans cet article, nous discuterons de la pathophysiologie de la cirrhose ainsi que de ses complications, telles que les ruptures des varices œsophagiennes, l'ascite, la péritonite bactérienne spontanée et l'encéphalopathie hépatique. L'ajustement des médicaments en contexte de maladie du foie, ayant déjà été traité dans un article publié précédemment, ne sera pas discuté dans le présent article³. Ce texte permettra au pharmacien d'être mieux

QUESTIONS DE



Objectifs d'apprentissage

1. Comprendre la pathophysiologie et les complications associées à la cirrhose.
2. Se familiariser avec la prise en charge en ambulatoire des complications les plus fréquentes de la cirrhose.
3. Savoir conseiller adéquatement un patient ayant reçu un diagnostic de cirrhose.



Cas clinique 1/2

Monsieur HL, 49 ans, est un patient dont le dossier a été transféré à votre pharmacie à la suite de son déménagement. Il vient vous voir aujourd'hui afin d'avoir vos précieux conseils. Il se sent plus fatigué qu'à l'habitude depuis quelques jours. Il a l'impression de toujours dormir durant la journée et d'être incapable de fermer l'œil durant la nuit. Il aimerait vérifier avec vous s'il peut prendre de la vitamine C afin de se donner de l'énergie, mais il prend plusieurs médicaments. Il a déjà entendu parler des interactions avec les produits de santé naturels et aimerait vérifier si tout est compatible avec sa médication.

Puisque c'est un nouveau patient, vous décidez de prendre du temps avec lui et de faire son histoire pharmacologique. Il est connu pour une cirrhose secondaire à une cholangite sclérosante et pour plusieurs complications, dont des varices œsophagiennes, de l'ascite et un épisode d'encéphalopathie hépatique ayant nécessité un séjour à l'hôpital. Il ne prend pas de médicament en vente libre ni de produit naturel à ce jour. Il ne boit plus d'alcool depuis neuf ans et demi, ne fume plus depuis sept ans (26 paquets/année) et ne prend pas de drogue. Il n'a pas d'allergie ni d'intolérance.

Le seul changement récent dans sa médication est l'ajout de lorazépam il y a une semaine par un médecin qui l'a vu dans une clinique sans rendez-vous.

Signes vitaux : tension artérielle 110/84 mmHg, fréquence cardiaque 59 battements par minute. Ce sont ses valeurs habituelles.

Médicament	Indication
Nadolol 40 mg po die	Varices œsophagiennes
Furosémide 40 mg po die	Ascite
Spironolactone 100 mg po die	Ascite
Pantoprazole 40 mg po die	Reflux gastro-œsophagien
Lactulose 30 mL po BID à TID	Encéphalopathie hépatique
Ursodiol 500 mg po BID	Cholangite sclérosante
Lorazépam 1 à 2 mg po HS PRN	Insomnie

outillé afin d'évaluer les options thérapeutiques des patients cirrhotiques et de prendre en charge cette population vulnérable.

Introduction

Le foie est l'organe le plus volumineux du corps humain. Situé dans la partie supérieure droite de l'abdomen, il est composé de deux lobes principaux : le lobe hépatique gauche, de taille plus petite, et le lobe hépatique droit, plus volumineux.

I Rôle du foie

Métabolisme et synthèse des glucides	Métabolisme des médicaments et hormones
Métabolisme et synthèse des protéines	Production de sels biliaires
Métabolisme et synthèse des lipides	Excrétion de la bilirubine
Entreposage et activation des vitamines liposolubles (A, D, E, K)	Phagocytose

D'un point de vue anatomique simplifié, le foie est formé de trois composantes essentielles : les hépatocytes, cellules exerçant la majeure partie des fonctions de l'organe; les canalicules biliaires, vaisseaux chargés de transporter la bile sécrétée par les hépatocytes, et les sinusoides hépatiques, capillaires permettant d'acheminer à chaque hépatocyte un sang mixte provenant de l'artère hépatique (riche en oxygène) et de la veine porte hépatique (riche en nutriments et toxines)^{1,4}.

Le foie accomplit de multiples fonctions essentielles au maintien de l'homéostasie et au bon fonctionnement de l'organisme. Il joue un rôle important dans la digestion des aliments, notamment en sécrétant la bile qui permet l'absorption des substances lipophiles au niveau du tube digestif. Il s'occupe aussi de synthétiser de nombreuses protéines, dont les facteurs de coagulation. Par l'intermédiaire de la veine porte, il reçoit les nutriments du tube digestif et en dégrade les protéines et les glucides, puis entrepose les vitamines.

Le foie a également pour rôle de filtrer de nombreuses substances telles que les médicaments ainsi que certaines hormones (œstrogène, progestérone). Le **tableau I** résume les différentes fonctions du foie^{1,4}.

La cirrhose correspond à une atteinte sévère, chronique et irréversible du foie. Elle apparaît habituellement à la suite d'une insulte hépatique chronique. Le dommage va entraîner le développement d'une fibrose et de nodules régénératifs, causant une altération du fonctionnement de l'organe. D'ailleurs, le mot « cirrhose » vient du grec *khirros*, signifiant jaunâtre ou roux, faisant référence à la couleur du foie pouvant être observée lors des autopsies des patients souffrant de cirrhose^{1,4}.

Épidémiologie

La prévalence exacte de la cirrhose n'est pas connue, puisque l'atteinte est souvent asymptomatique. Il a été estimé que 1 % de la population mondiale serait atteinte de cette maladie⁴. Au Canada, les maladies du foie et la cirrhose correspondent à la 10^e cause de décès. En effet, en 2015, 3176 personnes ont succombé aux complications

II Étiologies de la cirrhose^{4,7}

Catégorie	Étiologie
Virale	Hépatite B Hépatite C Hépatite D
Métabolique	Déficiences en alpha-1-antitrypsine Hémochromatose Maladie de Wilson Stéatohépatite non alcoolique
Auto-immune	Cholangite sclérosante Cirrhose biliaire primitive
Vasculaire	Syndrome de Budd-Chiari Insuffisance cardiaque
Médicamenteuse	Acide valproïque Amiodarone Isoniazide Méthotrexate Nitrofurantoïne
Autres	Associée à la fibrose kystique Alcool Cryptogénique

de cette pathologie, ce qui correspond à une augmentation de 44 % depuis 2000^{2,5}. Les patients recevant un diagnostic de cirrhose ont un risque de mortalité très augmenté, comparativement à la population générale; ils ont un risque de décès de 4,7 fois celui des individus sains⁶.

Étiologie

Les facteurs causals du dommage hépatique menant à la cirrhose sont multiples. En Amérique du Nord, les causes principales sont la consommation chronique d'alcool ainsi que l'infection par le virus de l'hépatite C. Plusieurs maladies de nature métabolique ou auto-immune peuvent aussi être à l'origine du problème. Il est également important de mentionner que la stéatohépatite non alcoolique, également connue sous le nom de « cirrhose de l'obèse », devient de plus en plus prévalente. Certains médicaments, tels que l'amiodarone et la nitrofurantoïne pris de façon

régulière, peuvent aussi favoriser l'apparition d'une cirrhose. Le **tableau II** liste les étiologies possibles de la cirrhose.

Pathophysiologie

Le foie reçoit son apport sanguin de deux sources : la veine porte hépatique et l'artère hépatique. Cette dernière transporte du sang riche en oxygène afin d'alimenter les hépatocytes. La veine porte hépatique collecte le sang provenant du tube digestif (petit intestin) et achemine les nutriments (protéines, lipides, glucides) ainsi que les toxines et les médicaments qui y sont absorbés. Adjacents à ces deux vaisseaux se trouvent les conduits biliaires, dans lesquels les hépatocytes sécrètent la bilirubine, qui se retrouvera par la suite dans la vésicule biliaire puis dans le tube digestif, afin d'émulsifier les substances liposolubles et de favoriser leur absorption. Le sang arrivant des deux vaisseaux traverse ensuite les sinusoides hépatiques afin de cheminer à travers le foie, pour finalement se déverser dans la veine cave inférieure. Il est à noter que chaque hépatocyte est adjacent à un sinusoides et, donc, chacun entre en contact direct avec le sang affluant. Dans l'espace de Disse, la zone séparant les sinusoides des hépatocytes, on retrouve des cellules stellaires en quiescence qui servent habituellement à entreposer la vitamine A. En présence d'une insulte hépatique, ces cellules s'activent et vont produire une matrice extracellulaire riche en collagène. Au fil du temps, ce tissu fibrotique prend de l'expansion et envahit l'espace des hépatocytes fonctionnels. Des nodules finissent par se former lorsque le foie tente de se régénérer et l'architecture de l'organe devient distordue. L'évolution de la fibrose a pour effet de rigidifier le foie et de réduire son activité. Ce processus est généralement non réversible et va entraîner les nombreuses complications associées^{4,7}.

Tout d'abord, il y a augmentation de la résistance au passage du sang veineux portal dans le foie, en raison de la perte d'élasticité du tissu. Ce phénomène est appelé « hypertension portale » (HTP). L'augmentation de la pression dans ce réseau peut causer des complications, notamment l'accumulation de fluide dans la cavité péritonéale, communément appelée « ascite », ainsi qu'un syndrome hépato-rénal (atteinte rénale chez le patient cirrhotique, pouvant devenir très grave). Puisque la circulation splanchnique devient congestionnée, il y a refoulement, entre autres vers la rate, ce qui explique la splénomégalie souvent présente chez les patients cirrhotiques. Pour compenser l'HTP, des voies de dérivation porto-systémiques permettant au sang de contourner le foie pour atteindre directement la circulation systémique se développent. L'augmentation de la pression dans ce réseau veineux provoque un gonflement des vaisseaux, qui forment alors des varices. Ces dernières peuvent se retrouver à plusieurs niveaux du tube digestif, mais principalement près de l'œsophage

et de l'estomac. La formation de varices œsophagiennes (VO) peut se révéler dangereuse, puisqu'au fil du temps, avec l'augmentation de la pression exercée sur les parois, ces vaisseaux risquent de se rompre et d'entraîner une hémorragie digestive potentiellement mortelle^{4,8}.

La présence de voies de dérivation porto-systémique et la diminution de la masse des hépatocytes dans l'organe provoque une altération progressive des différentes fonctions normales de l'organe. Plusieurs substances qui y sont normalement métabolisées peuvent finir par s'accumuler dans l'organisme. Les œstrogènes, par exemple, peuvent causer de la gynécomastie, des problèmes de libido et de l'érythème palmaire. L'ammoniac produit au niveau du tube digestif n'est plus détoxifié et serait responsable de l'encéphalopathie hépatique. La bilirubine, se faisant moins conjuguée, est moins bien éliminée via les conduits biliaires et tend à s'accumuler dans l'organisme, ce qui cause l'ictère caractéristique des patients souffrant de maladie hépatique^{4,7}.

La fonction de synthèse du foie est également altérée. Différentes protéines, telles que l'albumine, sont fabriquées en moindre quantité. Il est important de mentionner que plusieurs facteurs de coagulation sont produits par le foie. Une coagulopathie peut donc s'installer en présence de cirrhose, et les patients peuvent présenter un temps de prothrombine allongé et un ratio normalisé international (RNI) plus élevé. Pour tenter de restaurer l'homéostasie, le corps produira davantage de facteur VIII et de facteur de von Willebrand au niveau de l'endothélium vasculaire. Certaines protéines du système du complément seront également diminuées, prédisposant les patients à un risque plus élevé de contracter certaines infections⁴.

Certains mécanismes compensatoires sont mis en branle afin de tenter de contrebalancer les changements physiologiques associés à la cirrhose. Tôt dans l'évolution de la maladie, on voit apparaître une vasodilatation artérielle périphérique, responsable notamment du développement de l'ascite. Malgré l'accumulation d'œdèmes, il n'y a pas d'augmentation concomitante du volume intravasculaire efficace, puisqu'une grande partie de ce dernier se déverse dans la cavité péritonéale. Somme toute, l'accumulation d'ascite se produit lorsqu'il y a présence concomitante d'HTP et de vasodilatation splanchnique^{9,10}. L'HTP mène aussi à l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et à une sécrétion accrue d'hormone antidiurétique, contribuant grandement à la rétention hydro-sodée¹¹. À un stade avancé, tous les mécanismes compensatoires ne parviennent plus à maintenir une perfusion adéquate, ce qui mène au développement d'un syndrome hépato-rénal¹.

III Signes et symptômes de la cirrhose^{4,7}

Hypertension portale	Hépatomégalie Splénomégalie Ascite
Hyperbilirubinémie	Prurit Ictère Hyperpigmentation Urine foncée Stéatorrhée
Accumulation d'œstrogènes	Gynécomastie Perte de libido Érythème palmaire Angiome stellaire
Non spécifiques	Malaise Nausées Anorexie Perte de poids

Présentation clinique

La maladie hépatique peut se présenter de différentes façons, selon le degré d'atteinte de l'organe. Certains patients cirrhotiques peuvent être asymptomatiques. Les principaux signes et symptômes sont présentés au **tableau III** et regroupés selon les altérations physiologiques causées par l'atteinte hépatique^{4,7}.

Plusieurs anomalies de laboratoire peuvent être présentes chez ces patients, en fonction de l'étiologie de la cirrhose. En présence de lyse importante des hépatocytes, les aminotransférases (ALT et AST) seront augmentées. Une hausse des taux de phosphatase alcaline et de gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) peut être observée, surtout en présence de maladie cholestatique (en cirrhose biliaire primitive, par exemple). Une augmentation de la bilirubine (conjuguée principalement) sera causée par l'altération du fonctionnement des hépatocytes. D'ailleurs, lorsqu'il y a accumulation de bilirubine, il est estimé que la capacité fonctionnelle du foie est réduite de moitié⁴. Une thrombocytopénie peut aussi être présente chez certains patients, en raison d'une diminution de la production de plaquettes, de leur séquestration dans la rate ainsi que d'une augmentation de leur destruction¹².

Pronostic

La cirrhose se présente comme un continuum; le devenir des patients atteints est donc très variable. Certains scores ont été mis au point afin de permettre d'évaluer la

IV Score Child-Turcotte-Pugh¹³

	1 point	2 points	3 points
Ascite	Absente	Modérée	Tendue ou réfractaire aux diurétiques
Bilirubine (µmol/L)	< 35	35 à 50	> 50
Albumine (g/L)	> 35	28 à 35	< 28
RNI	< 1,7	1,5 à 2,2	> 2,2
Encéphalopathie	Absente	Légère à modérée (stade 1-2)	Sévère (stade 3-4)
Résultats		Survie à 1 an	
Child-Pugh A : 5 à 6 points		100 %	
Child-Pugh B : 7 à 9 points		80 %	
Child-Pugh C : 10 à 15 points		45 %	

gravité de la maladie. Le score Child-Turcotte-Pugh permet d'établir le pronostic du patient cirrhotique. Il prédit la survie à un an en fonction de la gravité de l'atteinte. La cirrhose peut être qualifiée de légère, modérée ou sévère. Les critères sont composés de certains paramètres de laboratoire et de quelques complications de la maladie. Voir le **tableau IV** pour les détails du score¹³.

Il existe un second score permettant de déterminer le pronostic des patients souffrant de cirrhose, soit le Model for end-stage liver disease (aussi connu sous l'abréviation « MELD »). Les paramètres utilisés dans ce dernier sont la natrémie, la créatinine sérique, la bilirubinémie, le RNI, ainsi que le besoin du recours à la dialyse. Le résultat obtenu, qui varie de 6 à 40, permet d'estimer la mortalité à trois mois. En pratique, cette classification est principalement employée pour déterminer l'urgence de procéder à la greffe hépatique et prioriser les patients sur la liste d'attente. Les patients sont habituellement considérés comme admissibles à une évaluation pour une transplantation hépatique lorsque leur score devient supérieur à 15^{13,14}.

Prise en charge du patient cirrhotique

Le changement des habitudes de vie est un aspect important dans la prévention de la progression de la cirrhose et potentiellement dans sa réversion. Le syndrome métabolique, l'obésité et la résistance à l'insuline sont particulièrement reliés au développement de la stéatohépatite non alcoolique. Ces facteurs peuvent aussi avoir

un effet délétère sur la progression de la maladie hépatique quelle que soit l'étiologie sous-jacente¹. Ces patients devraient être encouragés à perdre du poids au moyen d'une alimentation équilibrée et d'exercices physiques réguliers.

De plus, les patients atteints d'une cirrhose alcoolique devraient cesser toute consommation d'alcool. Seule l'abstinence permet d'améliorer la survie dans cette population. Cette recommandation devrait d'ailleurs être appliquée chez tous les cirrhotiques, puisque l'éthanol peut avoir un effet synergique sur la détérioration de la fonction du foie¹. Quant à la cigarette, elle aurait aussi été associée au développement de l'atteinte fibrotique plus sévère. Une thérapie de remplacement de la nicotine devrait être proposée aux patients fumeurs, en mettant l'accent non seulement sur les bénéfices cardiovasculaires et pulmonaires, mais également sur les bienfaits hépatiques¹.

Par ailleurs, les patients souffrant de cirrhose présentent une altération de l'équilibre immunitaire, ce qui augmente le risque d'infections¹⁵. Ainsi, il est important d'offrir la vaccination aux patients souffrant de maladies hépatiques. Ceux-ci devraient être vaccinés contre l'hépatite A et B, le pneumocoque et l'influenza¹⁶⁻¹⁹. Selon l'étiologie sous-jacente de la cirrhose, un traitement spécifique devrait être entrepris, lorsque possible, pour tenter de la renverser ou de prévenir sa progression (par exemple, antiviraux pour l'hépatite B et C, chélateurs de cuivre pour la maladie de Wilson, chélateurs de fer pour l'hémochromatose ou l'acide ursodésoxycholique pour la cirrhose biliaire primitive)⁷. La prise en charge spécifique de ces pathologies ne sera pas abordée dans le cadre de cet article.

Hypertension portale et varices

Une conséquence majeure de la cirrhose est le développement d'HTP, caractérisée par une augmentation de la pression portale au-delà de 12 mmHg ou par un gradient de plus de 5 mmHg entre la pression portale et la pression veineuse hépatique (gradient porto-systémique). Ce gradient de pression hépatique peut être mesuré à l'aide d'une technique invasive, soit par ponction percutanée transhépatique. Le développement d'HTP peut mener à la formation de collatérales et, éventuellement de VO. Lorsque le gradient porto-systémique est supérieur à 10 mmHg, la probabilité de développer des varices augmente et lorsque le gradient est de 12 mmHg et plus, le risque de saignement varicel devient significatif¹. À l'évaluation médicale, les VO pourront être visualisées par endoscopie avant d'être stratifiées selon leur taille et la présence ou non de signes rouges (marbrures). Des varices de taille moyenne ou grande ainsi que des petites varices en présence de signes rouges ou de cirrhose décompensée sont des facteurs de risque de saignement et justifient l'instauration

d'une prophylaxie primaire (patients présentant des VO, mais n'ayant jamais eu d'épisodes de saignement).

Les options pharmacothérapeutiques disponibles sont les bêta-bloquants non sélectifs dont on a démontré l'efficacité dans la prévention de la rupture des VO⁴. À l'heure actuelle, trois molécules sont recommandées pour cette indication : le nadolol, le propranolol et le carvedilol. Les molécules de cette classe médicamenteuse agissent en réduisant la pression portale par deux mécanismes. Le blocage des récepteurs bêta-1 adrénergiques, se situant principalement au niveau du cœur, permet de réduire la fréquence et le débit cardiaques. Le blocage des récepteurs bêta-2 adrénergiques, se retrouvant notamment au niveau des vaisseaux de la circulation splanchnique, réduit le débit sanguin affluant au foie et en retour, réduit le gradient de pression hépatique⁴. Tous les patients cirrhotiques doivent être évalués pour confirmer ou infirmer la présence de varices¹. L'incidence annuelle d'apparition de VO chez les patients cirrhotiques est de 7 % à 8 %. En présence de cirrhose de stade Child-Pugh B ou C, environ 72 % des patients présenteront cette complication²⁰. Dans le cas où le patient n'a aucune varice, il n'est pas recommandé de commencer une prophylaxie. Dans une étude multicentrique à double insu, non seulement l'utilisation des bêta-bloquants ne permettait pas de réduire l'apparition de varices, mais elle causait beaucoup d'effets secondaires^{21,22}. En prophylaxie primaire, le traitement ne sera commencé qu'en fonction de la présence de facteurs de risque de rupture, tel que mentionné plus haut (varices de taille moyenne à large, présence de signes rouges, cirrhose avec un score Child-Pugh C)²⁰. Pour les VO de moyenne à grande taille, la ligature par élastique peut être considérée comme une solution de rechange aux bêta-bloquants. Pour les petites varices, la procédure est plus difficile et les bêta-bloquants sont habituellement privilégiés.

Comparativement au placebo, cette classe médicamenteuse a démontré qu'elle permet de réduire la mortalité. En effet, en contexte de prévention primaire, un décès peut être prévenu pour chaque tranche de 16 patients recevant cette option pharmacologique²³. Le choix de la modalité thérapeutique reposera sur les comorbidités du patient (présence de contre-indications aux médicaments), sa tolérance, son observance du traitement attendue ou tout simplement ses préférences. Les patients ayant eu un épisode d'hémorragie varicielle doivent recevoir une prophylaxie secondaire. Idéalement, un bêta-bloquant non sélectif doit être débuté environ cinq jours après l'épisode aigu. Également, des ligatures prophylactiques des varices seront effectuées de façon itérative chez ces patients.

Suivi et surveillance de la thérapie ^{22,28,38}		
Traitement	Particularités	Surveillance de la thérapie
Prévention des ruptures de VO Objectifs thérapeutiques ■ Fréquence cardiaque à 55-60 battements par minute ■ Pression artérielle systolique ne doit pas être inférieure à 90 mmHg		
Carvédilol Débuter à 6,25 mg die, puis 6,25 mg BID Augmenter jusqu'à 12,5 à 25 mg par jour Titrer tous les 2-3 jours jusqu'à l'atteinte des objectifs thérapeutiques	Bêta-bloquant non sélectif et alpha-bloquant Réduction plus importante de la pression portale, mais également de la pression artérielle moyenne Effet sur le gradient porto-systémique plus important en cirrhose Child B et C dû au métabolisme hépatique	Innocuité: ■ Bradycardie ■ Bronchoconstriction ■ Hypotension ■ Dépression ■ Diminution de la libido ■ Étourdissements ■ Fatigue ■ Froideur des extrémités ■ Somnolence ■ Masquage des symptômes d'hypoglycémie
Nadolol Débuter à 20 à 40 mg die Augmenter jusqu'à 160 mg par jour Titrer tous les 2-3 jours jusqu'à l'atteinte des objectifs thérapeutiques	Bêta-bloquant non sélectif Élimination principalement rénale	
Propranolol Débuter à 20 mg BID Augmenter jusqu'à 320 mg par jour Titrer tous les 2-3 jours jusqu'à l'atteinte des objectifs thérapeutiques	Bêta-bloquant non sélectif Élimination principalement hépatique Molécule plus liposoluble, pourrait causer plus d'effets secondaires au niveau du système nerveux central que les autres molécules (dépression, fatigue, somnolence)	
Traitement de l'ascite Objectifs thérapeutiques : ■ Perte pondérale jusqu'à l'atteinte du poids visé ■ Absence de signes et de symptômes d'ascite (inconfort abdominal, essoufflement, inappétence)		
Furosémide Débuter à 40 mg die Augmenter jusqu'à 160 mg par jour Titrer tous les 3 à 5 jours	Diurétique de l'anse À administrer avec un diurétique épargneur de potassium afin de maintenir une kaliémie normale (le ratio furosémide/aldactone suggéré est de 40 mg/100 mg) Utiliser un régime die est préférable à bid. Meilleure adhésion au traitement et moins de nocturie	Innocuité: ■ Alcalose métabolique ■ Hypotension ■ Désordres électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie, etc.) ■ Néphrotoxicité ■ Ototoxicité
Spironolactone Débuter à 100 mg die Augmenter jusqu'à 400 mg par jour Titrer tous les 3 à 5 jours	Antagoniste de l'aldostérone	Innocuité: ■ Acidose métabolique ■ Désordres électrolytiques (hyponatrémie, hyperkaliémie) ■ Gynécomastie et mastalgie (surtout spironolactone) ■ Hypotension
Amiloride Débuter à 5 mg die Augmenter jusqu'à 40 mg par jour Titrer tous les 3 à 5 jours	Antagoniste des canaux sodiques épithéliaux du tube contourné distal et du tubule collecteur Plus dispendieux et moins efficace que la spironolactone chez les patients atteints de cirrhose. Peut être utile lors d'une intolérance à la spironolactone (p. ex., gynécomastie douloureuse) ²⁸	
Encéphalopathie hépatique Objectifs thérapeutiques: ■ Absence de signes et de symptômes d'encéphalopathie hépatique ■ Prévenir les hospitalisations ■ Viser 2 à 3 selles par jour		
Lactulose 15 à 45 mL BID à QID à ajuster selon la fréquence des selles visée	Laxatif osmotique Acidifie le contenu du côlon et emprisonne l'ion ammonium dans la lumière du côlon Peut être mélangé à du jus de fruits, à un café ou à une boisson gazeuse pour améliorer le goût Si la voie orale (directement ou via le tube entéral) est impossible, la voie rectale peut être tentée (300 mL de lactulose avec 700 mL d'eau ou NaCl 0,9 % à administrer sous forme de lavement).	Innocuité: ■ Crampes abdominales ■ Déshydratation ■ Flatulences et ballonnements ■ Intolérance au goût sucré ■ Nausées et vomissements
Rifaximine 550 mg BID à jeun	Antibiotique détruisant les bactéries productrices d'ammoniac Utilisé en association avec le lactulose. Peu de données sur son utilisation en monothérapie La rifaximine est faiblement absorbée. Un repas riche en matières grasses et l'altération de la fonction hépatique augmentent son absorption systémique ³⁵	Innocuité: ■ Diarrhée ■ Douleur abdominale ■ Maux de tête ■ Nausées et vomissements ■ Spasmes musculaires
Benzoate de sodium 2 à 5 g BID (en pratique, une dose de 3 g TID est donnée). Les capsules fabriquées contiennent chacune 1 gramme de benzoate de sodium)	Favorise l'élimination de l'ammoniac par voie rénale (en réagissant avec la glycine pour former de l'hippurate) Les données cliniques probantes (comparativement au lactulose) et la disponibilité du produit limitent son utilisation en première ligne La tolérance gastro-intestinale peut être améliorée en utilisant des capsules ou en mélangeant la poudre avec un liquide sucré comme du jus ou avec de la nourriture (compote, yogourt, lait frappé, crème glacée) ³⁸	Innocuité: ■ Inconfort gastrique ■ Intolérance au goût salé ■ Nausées et vomissements
Péritonite bactérienne spontanée; prophylaxie (le traitement en aigu nécessite une antibiothérapie parentérale) Objectifs thérapeutiques: ■ Prévenir la récurrence de PBS et les complications associées		
Ciprofloxacine 500 mg DIE	La norfloxacine est l'agent recommandé par les études. Cependant, la ciprofloxacine est employée au Québec par souci de praticité. La dose unique quotidienne suffit à prévenir les récurrences de PBS. Porter attention aux interactions menant à une diminution de l'absorption. Modifier le moment de la prise au besoin.	Innocuité: ■ Nausées et vomissements ■ Diarrhée ■ Photosensibilité ■ Rupture de tendons (rare)
Triméthoprim-sulfaméthoxazole (TMP-SMX) 80/400 mg DIE	Le TMP-SMX est fréquemment employé en second recours, à la suite d'une récive de PBS sous quinolone. La dose employée en pratique peut varier de 80/400 mg à 160/800 mg DIE.	Innocuité: ■ Nausées et vomissements ■ Diarrhée ■ Photosensibilité ■ Dyscrasies sanguines

La combinaison de ces deux modalités permet de réduire le risque d'un nouvel épisode de saignement, comparativement à une des deux thérapies seule²⁰. L'utilisation du bêta-bloquant permettra également de prévenir l'apparition de nouvelles varices⁴. Dans les cas où le saignement résiste à la ligature, la pose d'un shunt intra-hépatique par voie transjugulaire (TIPS, en anglais) peut être envisagée. Chacune de ces molécules présente des caractéristiques particulières, permettant de personnaliser la thérapie du patient (voir tableau « **Suivi et surveillance de la thérapie**  »). Le carvedilol possède une activité alpha-bloquante, théoriquement avantageuse pour réduire davantage la pression portale. Une dose maximale de 25 mg par jour devrait être respectée, puisque les doses plus élevées n'ont démontré aucune réduction additionnelle sur la pression portale. En pratique, cette molécule est malheureusement associée à un risque plus élevé d'hypotension pouvant limiter son utilisation. Les doses devront être augmentées jusqu'à ce que la fréquence cardiaque se stabilise autour de 55 à 60 battements par minute⁴. Idéalement, pour mesurer la réponse à la pharmacothérapie, il faudrait obtenir la mesure du gradient porto-systémique décrit plus haut. Une diminution de 20 % et plus de la valeur de base ou une réduction à 12 mmHg et moins devraient être visées. De par la nature invasive de ce test, il n'est pas envisageable d'utiliser couramment ce paramètre. Un suivi des effets indésirables est nécessaire chez ces patients pour assurer une bonne adhésion à la thérapie. Environ 15 % à 20 % des patients peuvent ressentir de la fatigue et des étourdissements^{1,4}. Lorsque le patient subit une intervention afin de corriger la présence d'HTP, tel qu'un TIPS, les bêta-bloquants ne sont plus nécessaires. Il est donc possible de les arrêter⁷.

Le concept de fenêtre thérapeutique commence à apparaître avec l'utilisation des bêta-bloquants chez les patients cirrhotiques. Les risques et complications associés à la prise d'un bêta-bloquant surpasseraient les bénéfices à un moment précis durant l'évolution de la maladie. À un stade avancé de cirrhose (ascite réfractaire, hypotension, hyponatrémie sévère, détérioration de la fonction rénale concomitante), les risques associés à ces agents dépassent probablement les bénéfices^{6,20}. Les patients ayant atteint ce stade étaient généralement retirés des études montrant les bienfaits des bêta-bloquants mentionnés plus haut²⁰.

Auparavant, l'utilisation de nitrates (isosorbide dinitrate) était recommandée pour la réduction de l'HTP. Cependant, leur ajout aux bêta-bloquants ne permettrait pas d'obtenir une réduction supplémentaire du risque de saignement de VO, comparativement à la monothérapie^{4,24}.

Ascite

L'accumulation d'ascite est l'une des premières complications de la cirrhose¹⁰. Un patient cirrhotique sur deux subira cette complication dans les 10 années suivant le diagnostic, et chez ces derniers, la survie à trois ans est estimée à 56 %. La présence d'ascite est donc une indication d'évaluation pour la greffe hépatique. L'accumulation de liquide dans la cavité péritonéale, considérée comme un des signes de décompensation de la cirrhose en l'absence de facteur explicatif, serait le résultat d'une série de réponses physiologiques à l'HTP engendrée par la cirrhose. Diverses théories ont été émises sur le processus menant à la décompensation œdémato-ascitique (DOA), mais celle retenue à ce jour porte sur la vasodilatation artérielle périphérique. Elle stipule qu'en réponse à la surcharge portale, un relargage de facteurs vasodilatateurs (oxyde nitrique, monoxyde de carbone et cannabinoïdes endogènes) provoquerait une vasodilatation du réseau artériel splanchnique, se traduisant par une diminution de la résistance vasculaire systémique (RVS).

Lorsque cette baisse de RVS devient supérieure à la capacité du cœur à compenser par l'augmentation du débit cardiaque, un sous-remplissage des vaisseaux sanguins engendre une stimulation des barorécepteurs qui, en retour, stimulent le SRAA ainsi que le système nerveux parasympathique et provoquent la libération de vasopressine. Ces mécanismes compensatoires sont entre autres à la source d'autres complications de la cirrhose, telles que le syndrome hépato-rénal. L'HTP et la vasodilatation splanchnique s'unissent pour augmenter la perméabilité capillaire, favorisant ainsi l'accumulation de liquide lymphatique au sein des organes de cette région. Lorsque l'accumulation du liquide lymphatique outrepassa la capacité du réseau lymphatique à la drainer, il y a donc accumulation d'ascite.

Un facteur additionnel menant à la diminution de la RVS serait l'inflammation causée par la translocation bactérienne provenant du tractus gastro-intestinal vers les ganglions lymphatiques mésentériques. Ce phénomène exacerberait la vasodilatation splanchnique en provoquant de l'inflammation locale et une sécrétion de médiateurs vasodilatateurs, tels que l'oxyde nitrique, le monoxyde de carbone et les cannabinoïdes endogènes^{9,10}. Paradoxalement, secondairement à une dysfonction de l'endothélium du foie, moins d'oxyde nitrique est relâché localement et des facteurs vasoconstricteurs (endothéline) sont produits. Cela occasionne une augmentation de la résistance au flot sanguin intra-hépatique et contribue à exacerber l'HTP^{1,11}. En appui à cette théorie, Rasaratnam et collègues ont démontré qu'une décontamination sélective du tube digestif à l'aide d'antibiotiques permettait d'améliorer la fonction circulatoire de l'organisme²⁵.

Bien qu'elle soit étroitement associée à la cirrhose, l'ascite peut être le résultat d'un autre problème sous-jacent, notamment la tuberculose, une néoplasie intra-abdominale ou encore un trouble cardiovasculaire, rénal ou pancréatique¹⁰. À l'examen physique, le patient présentera un abdomen bombé et dur, la percussion du flanc retournera un son sourd, et il pourra y avoir présence ou non d'hernie ombilicale. La technique d'imagerie à préconiser est l'échographie abdominale, à la fois très efficace, plus accessible et moins dispendieuse que les autres options, telles que l'imagerie par résonance magnétique ou la tomodensitométrie. La procédure diagnostique par excellence reste la paracentèse, qui consiste à utiliser une aiguille afin d'aller ponctionner, par voie percutanée, du liquide ascitique. Cette procédure permet d'analyser le liquide ascitique prélevé, qui peut ensuite fournir l'information nécessaire pour déterminer l'étiologie de la cirrhose et diagnostiquer la péritonite bactérienne spontanée (PBS), soit l'infection de l'ascite. Le gradient d'albumine sérum-ascite sert à établir si l'origine de l'ascite est l'hypertension portale ou non. Un gradient supérieur à 11 g/L peut prédire avec une précision de 97 % que la cause de l'ascite est l'HTP¹⁰. Le décompte des polymorphonucléaires (PMN), lui, sert à diagnostiquer la PBS. Il est à noter que chez 10 % à 27 % des patients ascitiques ponctionnés, il y a présence de PBS, et ce, malgré l'absence de symptômes. C'est pourquoi il est recommandé de procéder à une paracentèse chez tous les patients se présentant avec des symptômes suggérant la présence d'infection ou de décompensation, par exemple d'encéphalopathie hépatique¹⁰.

Par ailleurs, la présence de coagulopathie, fréquemment rencontrée chez les patients cirrhotiques tel que mentionné précédemment, ne devrait pas empêcher le clinicien de procéder à la paracentèse. En effet, une étude ayant révisé plus de 11 000 paracentèses à large volume effectuées chez des patients présentant des désordres de la coagulation (plaquettes jusqu'à $< 19 \times 10^9$ cellules par litre ou RNI allant à 8,7) n'a rapporté aucune complication hémorragique²⁶. Les complications potentielles de la paracentèse sont les saignements, les hématomes de paroi, la perforation intestinale et la fuite de liquide au site de ponction.

Afin de classifier les patients, il importe de spécifier trois caractéristiques : le degré de gravité, allant de léger à sous tension, la présence de comorbidités, telles que le syndrome hépato-rénal ou la PBS, et la réponse au traitement, soit répondant, réfractaire (non réponse) ou intraitable (intolérant au traitement).

La première étape dans la prise en charge de la DOA est le traitement de la cause sous-jacente, qu'elle soit la cirrhose ou non. En second lieu, les patients devront être encouragés à restreindre la quantité de sodium dans leur alimentation, idéalement en

limitant les apports à 2 g par jour. Cette méthode seule est efficace uniquement pour les patients chez qui la natriurèse est maintenue à une bonne capacité (80 mmol par jour). Sinon, les apports surpassent l'élimination et il y a rétention de volume. Il n'est pas rare de voir des patients cirrhotiques avec une natriurèse approchant les 20 mmol par jour, bien en deçà du seuil visé. À ce moment, un traitement pharmacologique devra être instauré. La première ligne de traitement est la combinaison des diurétiques furosémide et spironolactone, soit un diurétique de l'anse et un diurétique épargneur de potassium. Leur combinaison permet à la fois d'augmenter l'efficacité du traitement tout en réduisant le risque d'hypokaliémie. Les doses initiales recommandées sont mentionnées au tableau « **Suivi et surveillance de la thérapie**  ». Le traitement peut être ajusté à la hausse ou à la baisse selon la réponse et la tolérance du patient, tout en maintenant le ratio initial furosémide/spironolactone de 40:100. En pratique, il arrive parfois que ce ratio ne soit pas maintenu, pour des raisons de tolérance notamment. Une bonne réponse au traitement serait une perte de deux à trois livres par semaine, sans accumulation d'œdème des membres inférieurs ou d'anasarque. D'ailleurs, il est rapporté qu'en respectant la restriction sodée et avec une prise régulière de diurétiques, 80 % des patients obtiendront un contrôle de leur niveau d'ascite²⁷.

En présence de gynécomastie secondaire à la spironolactone, l'amiloride, un diurétique inhibiteur des canaux sodiques épithéliaux, peut être employé comme substitut. La dose initiale est de 5 mg par jour. Cette option thérapeutique est toutefois plus onéreuse et moins efficace, d'où son emploi en seconde ligne de traitement. Il est à noter que l'éplérénone n'est pas une solution de rechange dans ce contexte.

D'autres diurétiques, tels que la métolazone et l'hydrochlorothiazide, ont également été étudiés. Leur emploi comporte cependant un risque accru d'hyponatrémie sévère²⁸. Par ailleurs, une piste thérapeutique ayant été évaluée est l'ajout d'albumine intraveineuse aux diurétiques. Son utilisation a démontré qu'elle permettait une amélioration de la réponse aux diurétiques, une diminution des recours aux paracentèses ainsi qu'une diminution de la durée d'hospitalisation¹⁰. Cependant, cette option n'est ni pratique ni coût/efficace. À tout moment, le recours à la paracentèse peut permettre de retirer un certain volume d'ascite afin de procurer un soulagement rapide au patient.

Malgré tout, chez certains patients, ces options ne suffiront pas à contrôler le niveau d'ascite. On parle à ce moment d'ascite réfractaire. La prochaine option consiste à effectuer des paracentèses à large volume, où le médecin prélève des volumes d'ascite dépassant les cinq litres. En pratique, il est fréquent de procéder à l'administration d'albumine intraveineuse à la suite des ponctions afin de réduire les

risques d'hypotension et d'insuffisance rénale. Son usage permet aussi de réduire le risque de survenue de dysfonction circulatoire induite par la paracentèse (PICD, en anglais), complication moins fréquente mais importante, associée aux paracentèses à large volume. L'albumine agit en exerçant un appel osmotique pour maintenir le volume en intravasculaire, afin d'éviter qu'une partie du volume intravasculaire se déplace dans la cavité péritonéale lors du retrait de l'ascite. Toutefois, son usage n'a pas démontré de bénéfices pour soulager les symptômes ou quant à la survie²⁹. Lorsque la fréquence des paracentèses à large volume devient trop rapprochée, la pose d'un TIPS peut être envisagée afin de mieux contrôler la présence d'ascite. Les effets sur la survie ne sont pas encore clairs. Un seuil de plus d'une paracentèse à large volume par mois serait suffisant pour envisager la pose d'un TIPS¹⁰.

Péritonite bactérienne spontanée (PBS)

Il arrive que le liquide ascitique présent dans la cavité péritonéale devienne infecté par les micro-organismes présents au niveau gastro-intestinal. Cette infection se nomme « PBS ». La diminution de l'immunité locale et humorale secondaire à la cirrhose et les changements dans la flore locale favorisent la translocation bactérienne du tube digestif vers l'espace péritonéal. Les patients qui subissent cette complication peuvent se présenter avec des signes et des symptômes peu spécifiques, tels que de la fièvre, une douleur abdominale, une détérioration de l'ascite et une altération de l'état de conscience (épisode d'encéphalopathie hépatique). Il est cependant possible que le patient soit asymptomatique^{4,7}. Le diagnostic de cette infection est posé à partir d'une ponction du liquide d'ascite. Lorsqu'il y a présence de plus de 250 cellules PMN par mm³, en l'absence de chirurgie récente, le diagnostic de PBS est posé^{7,28}. Les principaux germes impliqués sont *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* et *Streptococcus pneumoniae*. Dans la majorité des cas, la culture ne permet généralement pas d'identifier la bactérie responsable de la PBS^{4,28}. Le développement d'une PBS justifie une hospitalisation afin de pouvoir entreprendre rapidement une antibiothérapie appropriée par voie intraveineuse. Une céphalosporine de troisième génération intraveineuse couvrant bien les bactéries mentionnées ci-haut, telle que la céfotaxime 2 g toutes les 8 heures ou la ceftriaxone 2 g toutes les 24 heures, devrait être administrée promptement, pour une durée de cinq jours⁴. Lorsque le patient présente une allergie aux céphalosporines ou une allergie grave à la pénicilline, une quinolone peut être administrée comme solution de remplacement. Après un premier épisode de PBS, les patients sont à risque élevé de subir un nouvel épisode de cette complication. En effet, le risque de récurrence à un an serait estimé à 69 %²⁸. À la suite du traitement initial, il est recommandé d'instaurer une prophylaxie secondaire. La norfloxacine 400 mg

V Stades de l'encéphalopathie hépatique, adapté des critères de West Haven^{31,32}

Stades	Signes et symptômes
Subclinique	Légères altérations neuropsychologiques
Stade 1	Altération du cycle éveil-sommeil Ralentissement psychomoteur (trouble de l'attention, euphorie ou anxiété, erreurs de calcul) Troubles de la coordination
Stade 2	Léthargie ou apathie Confusion Désorientation Astérixis Ataxie
Stade 3	Somnolence Désorientation marquée Agressivité Astérixis Hyperréflexie
Stade 4	Coma non réveillable Posture de décérébration ou de décortication

ou le triméthoprim-sulfaméthoxazole 80/400 mg par voie orale une fois par jour peut être utilisé^{4,28}. En pratique, la ciprofloxacine sera employée comme solution alternative à la norfloxacine, par souci de praticité. La dose employée sera de 500 mg par voie orale une fois par jour.

Dans une étude comparant la norfloxacine au placebo pour la prévention secondaire de la PBS, 20 % des patients recevant l'antibiotique ont eu une récurrence, comparativement à 68 % dans le groupe témoin ($p = 0,0063$)³⁰. L'emploi d'antibiotiques en prophylaxie, principalement les quinolones, quoiqu'efficace, n'est pas parfait. Il arrive que certains patients contractent une PBS sous prophylaxie. Le risque de rencontrer un germe résistant augmente à ce moment. Il est à noter que l'utilisation d'inhibiteurs des pompes à protons peut augmenter le risque des patients cirrhotiques de contracter une PBS. À moins qu'il n'y ait une indication claire en faveur de l'utilisation de cette classe médicamenteuse (un ulcère gastrique récent, par exemple), il est préférable de les éviter dans cette population²⁸.



Cas clinique 2/2

En questionnant le patient sur l'adhésion à sa médication, vous apprenez qu'il ne prend pas son lactulose. Il ne voit pas l'importance de prendre un laxatif, puisqu'il va aux toilettes tous les deux jours. D'ailleurs, il vous mentionne qu'il n'aime pas son goût sucré. Vous lui expliquez l'importance de la prise de ce disaccharide dans la prévention de l'encéphalopathie hépatique et lui mentionnez que les symptômes qu'il ressent sont possiblement causés par cela. De plus, vous lui suggérez de cesser la prise du lorazépam puisque les benzodiazépines peuvent contribuer à ce désordre neurologique. Vous planifiez un suivi téléphonique dans cinq jours.

Lors de votre appel, le patient mentionne qu'il se sent mieux. Ses problèmes de désordre du sommeil se sont améliorés et il a environ deux selles molles tous les jours. Il a d'ailleurs suivi votre conseil de mélanger le produit au café et il précise que cela aide beaucoup.

Encéphalopathie hépatique (EH)

L'encéphalopathie hépatique est une atteinte neurologique fréquente chez les patients cirrhotiques. On estime que 30 % à 40 % de cette population va subir cette complication au cours de sa vie⁴. La pathophysiologie exacte de ce désordre n'a pas été complètement élucidée, mais il serait possiblement causé par l'inflammation ainsi que par l'accumulation de certaines substances, telles que l'ammoniac, le manganèse et certains acides aminés. La théorie la plus largement acceptée serait celle de l'ammoniac. L'accumulation de substances azotées au niveau du tube digestif causerait initialement ce problème. En présence d'une fonction hépatique altérée et de veines collatérales, le métabolisme de ces toxines est déficient et il y a alors une accumulation systémique d'ammoniac. Ces toxines diffusent au niveau du système nerveux central; elles provoquent un dysfonctionnement des astrocytes et altèrent la neurotransmission normale. Les manifestations cliniques sont très variables et peuvent aller de l'inattention légère au coma. Les symptômes peuvent être classés selon leur gravité, les stades sont présentés au **tableau V**³¹. L'EH peut avoir un impact important sur la qualité de vie des patients, puisqu'elle peut nuire à l'accomplissement des activités de la vie quotidienne. Elle peut nuire à la concentration et à la mémoire ou même, empêcher l'accomplissement de certaines tâches, telles que la conduite automobile. L'apparition de cette complication est de mauvais augure, car la survie des patients à 1 et à 3 ans à la suite du premier épisode est de 40 % et 20 %, respectivement.

Un épisode peut souvent être précipité par certains facteurs pouvant augmenter la production d'ammoniac (ou nuire à son élimination), modifier la neurotransmission ou causer un dommage hépatique. Si un de ces facteurs est présent (tel que l'utilisation

Conseils aux patients

Conseils généraux

Une revue des médicaments en vente libre et des produits naturels consommés devrait être effectuée périodiquement, afin d'intervenir dans le cas de prise de produits néphrotoxiques (AINS) ou de produits suggérant la non-réponse ou l'intolérance au traitement (produit pour traiter les nausées avec prise de lactulose ou supplément pour donner de l'énergie, par exemple).

En effet, le suivi des effets indésirables est très important auprès de cette clientèle, car il peut permettre d'intervenir plus rapidement et d'optimiser l'observance et la réponse au traitement.

Hypertension portale

La prise régulière des bêta-bloquants est essentielle dans la prévention des ruptures de varices œsophagiennes. Il est important de rappeler au patient les effets indésirables potentiels. Une réduction de la dose devrait être envisagée lorsque les patients présentent de l'hypotension, de la bradycardie ou des étourdissements. Une tolérance à ces effets peut finir par s'installer et il faudra alors majorer les doses pour atteindre l'objectif thérapeutique désiré. La dose cible varie d'un patient à l'autre selon la réponse obtenue, en évaluant la fréquence cardiaque, et selon la tolérance.

Ascite

Le respect des MNP est essentiel chez cette clientèle. Un rappel de l'importance de maintenir une restriction sodée et d'éviter les médicaments néphrotoxiques, notamment les AINS, serait pertinent. Vous pourriez même remettre au patient un carnet permettant de faire le suivi hebdomadaire de son poids afin de pouvoir suivre la réponse au traitement. Il est préférable de prendre les diurétiques le matin afin d'éviter d'aller aux toilettes durant la nuit. La dose de diurétiques devrait être augmentée une à deux fois par semaine, tant que la perte pondérale désirée n'a pas été atteinte. Un objectif de traitement réaliste serait la perte de deux à trois livres par semaine jusqu'à l'atteinte d'une taille abdominale stable. Un suivi téléphonique de l'innocuité pourrait être effectué après une semaine, puis à chaque renouvellement.

Encéphalopathie hépatique

Lors de la remise initiale du traitement par lactulose, il peut être pertinent d'expliquer au patient, et à son proche aidant s'il y a lieu, le fonctionnement du médicament, l'objectif du traitement (deux à trois selles par jour), et de lui demander d'éviter tout autre laxatif. Un rappel des signes et des symptômes de l'encéphalopathie hépatique peut mener le patient à consulter son pharmacien ou son médecin plus rapidement dans le cas de décompensation. Si les patients sont fiables, il faudrait expliquer que la quantité de lactulose consommée quotidiennement peut être modulée en fonction du nombre de selles (voir objectif de traitement). Lors d'une intolérance au goût du lactulose, il convient de le prendre avec une boisson, telle que le café, pour faciliter son absorption.

d'agents avec des propriétés sédatives, la constipation, l'hypokaliémie, la déshydratation, une infection ou un saignement gastro-intestinal), il faut le corriger afin d'éviter d'entretenir l'EH. La pose d'un TIPS peut également être l'élément déclenchant de cette complication. Environ 90 % des patients ne peuvent être traités que si le facteur précipitant est corrigé³².

La seule modalité curative de ce désordre est la transplantation hépatique. Les thérapies utilisées ont pour but de réduire l'ammoniémie sérique en réduisant la production au niveau gastro-intestinal ou en potentialisant son élimination.

Pour la prévention et le traitement de cette complication, le lactulose est le premier choix³². Cette molécule est un disaccharide non absorbable. Une fois qu'elle aura atteint le côlon, elle limitera l'absorption d'ammoniac grâce à plusieurs mécanismes. Sous sa forme intacte, elle a des propriétés osmotiques causant un appel d'eau au niveau de l'intestin et expliquant son effet laxatif. La flore commensale métabolise alors le lactulose en acide acétique et en acide lactique. La libération de ces substances entraînera une acidification du côlon. La modification du pH limitera la prolifération des bactéries contribuant au problème et l'ammoniac captera les protons, se transformant ainsi en ammonium. Cette molécule est chargée positivement et ne pourra pas être absorbée³³. Le lactulose s'administre sous forme de sirop par voie orale. Lors d'un épisode aigu, un volume de 25 mL peut être administré toutes les heures jusqu'à l'obtention d'au moins deux selles molles. Dans les cas où le patient se présenterait avec une altération de l'état de conscience ou un problème de motilité (iléus), il est possible d'administrer le lactulose sous forme de lavement en mélangeant 300 mL du médicament avec 700 mL d'eau⁴.

La prévention des récurrences doit ensuite être instaurée. Le lactulose à raison de 15 à 45 mL pris par voie orale deux à quatre fois par jour peut être poursuivi. La thérapie devrait être titrée pour que le patient ait deux à trois selles molles par jour³². Une fois cet objectif atteint, il est inutile de majorer davantage les doses de l'agent. Le lactulose permet de réduire le risque de récurrence d'EH d'environ 42 % (RR : 0,58 IC 95% : 0,5-0,69), comparativement à un placebo ou à l'absence d'intervention³⁴. L'observance peut parfois être difficile pour les patients, puisque le lactulose peut causer de l'inconfort abdominal, des flatulences et des ballonnements. De plus, son goût sucré n'est pas apprécié de tous. On peut suggérer d'ajouter la dose de lactulose à un café afin d'en améliorer le goût. Il est également important de mentionner que cette molécule est un médicament nécessitant le code GI29 pour son remboursement par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) pour cette indication. À noter que l'efficacité des autres laxatifs disponibles n'a pas été démontrée pour le

traitement de EH. Ainsi, il serait justifié de recommander de cesser les autres agents de cette classe médicamenteuse afin de pouvoir optimiser les doses de lactulose.

Une méthode alternative pour traiter l'EH consiste à détruire les bactéries productrices d'uréase, une enzyme catalysant la transformation de l'urée en ammoniac et en dioxyde de carbone.

La néomycine était auparavant administrée par voie orale. Cependant, son utilisation était limitée par son risque d'ototoxicité et de néphrotoxicité, si bien que cette molécule n'est plus disponible au Canada. Le métronidazole était également utilisé pour cette indication. Cependant, tout comme la néomycine, plusieurs toxicités limitent son utilisation, particulièrement la neurotoxicité rapportée avec un usage prolongé. On ne recommande plus ces traitements³².

Un antibiotique relativement nouveau, la rifaximine, a pris une place importante dans le traitement et la prévention des récurrences de l'encéphalopathie hépatique. Ce dérivé de la rifamycine a une très faible biodisponibilité (environ 0,4 %), ce qui assure un effet principalement local au niveau de l'intestin³⁵.

Dans un essai à répartition aléatoire, contrôlé et à double insu, 299 patients ayant eu deux épisodes d'EH dans les six derniers mois ont reçu de la rifaximine à raison de 550 mg par voie orale deux fois par jour, ou un placebo (en plus du lactulose dans les deux groupes). Après six mois de traitement, l'utilisation de l'antibiotique a permis de réduire le risque d'avoir un épisode d'EH (22,1 % dans le groupe rifaximine, comparativement à 45,9 % dans le groupe placebo, $p < 0,001$) et a réduit également le risque d'hospitalisation relié à l'EH (13,9 % vs 22,6 %, $p = 0,01$)³⁶. La rifaximine est bien tolérée, les effets indésirables les plus souvent rapportés étant l'œdème périphérique et des étourdissements³⁶.

Cette molécule fait partie des médicaments d'exception et nécessite qu'un formulaire d'autorisation de paiement soit rempli par le prescripteur afin de permettre son remboursement. Les critères d'admissibilité établis par la RAMQ stipulent maintenant que la rifaximine est indiquée en association chez les patients ne parvenant pas à obtenir un contrôle adéquat des symptômes d'EH malgré un usage optimal de lactulose³⁷. Cet agent peut aussi être employé en cas d'intolérance au disaccharide.

Bien qu'il ne soit pas mentionné dans les lignes directrices, le benzoate de sodium ou de potassium est également utilisé dans certains centres pour traiter et prévenir les récurrences d'EH. Habituellement utilisée dans le traitement des désordres du cycle de l'urée, cette molécule est métabolisée en benzoyl CoA. Ce métabolite pourra ensuite capter une molécule de glycine (formée à partir d'ammoniac) pour former de

l'hippurate, qui sera éliminé par les reins. Le benzoate permet donc d'éliminer l'ammoniac par une voie alternative³⁸. Les données appuyant l'utilisation de cette molécule sont de mauvaise qualité, mais le benzoate serait aussi efficace que le lactulose pour traiter les symptômes d'EH³⁹. La posologie habituelle du benzoate est de 3 g par voie orale trois fois par jour. Les effets indésirables gastro-intestinaux (nausées et vomissements) sont à surveiller chez les patients qui entreprennent cette thérapie³⁸. De plus, selon le type de sel utilisé, l'utilisation de ce produit apporte du sodium (7 mEq/g) ou du potassium (6,2 mEq/g), ce qui nécessite un suivi des électrolytes. L'apport de sodium devrait être pris en compte pour la restriction recommandée en cas d'ascite.

Bien que non commercialisé au Canada sous forme de capsules prêtes à l'usage, on peut se procurer du benzoate auprès de certaines pharmacies préparatrices, car il s'agit d'une préparation magistrale. Lors de la prise du médicament sous forme de poudre, les patients peuvent se plaindre d'un goût salé et désagréable ou d'une sensation de brûlure au niveau de la gorge. Il est recommandé de mélanger la poudre avec un liquide sucré, comme du jus, ou avec de la nourriture (compote, yogourt, lait frappé, crème glacée)³⁸. Actuellement, seul le benzoate de sodium, sous forme de poudre, est remboursé par la RAMQ³⁷.

Certaines mesures de prévention peuvent être instaurées afin de réduire le risque de récives de nouveaux épisodes d'EH. Auparavant, la restriction de protéines était recommandée aux patients puisqu'elles apportent beaucoup d'ammoniac dans le tube digestif. Cette méthode n'est plus recommandée, puisque les patients cirrhotiques souffrent souvent de dénutrition⁶. Par contre, il est possible de recommander des sources de protéines végétales ou laitières (plutôt qu'animales), car elles possèdent un meilleur ratio calories/azote. Un régime riche en fibres devrait cependant être proposé au patient. Tout comme le lactulose, les fibres vont acidifier le côlon et promouvoir l'élimination de l'ammoniac, en plus d'avoir un effet laxatif⁴. L'utilisation de médicaments ayant des propriétés sédatives, tels que les benzodiazépines, les neuroleptiques et les opiacés, devrait être limitée afin d'éviter la précipitation d'épisodes d'EH. Les diurétiques, en provoquant de la déshydratation ou certains désordres électrolytiques (notamment l'hypokaliémie), peuvent aussi entraîner cette complication. Le pharmacien devrait jouer un rôle dans cet aspect de la prévention. Dans les cas où un facteur précipitant a été clairement identifié et corrigé, il est parfois possible de cesser la thérapie de prophylaxie de l'EH, après consultation avec le médecin traitant³².

Autres considérations

La cirrhose modifie la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de certains médicaments. Malheureusement, aucun marqueur ne permet d'évaluer la fonction hépatique, contrairement à la créatinine en insuffisance rénale. Nous vous invitons à consulter l'article de *Québec Pharmacie* paru en juillet dernier³.

De manière générale, certaines classes médicamenteuses sont à éviter chez les patients souffrant de maladie hépatique. Tout d'abord, l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens est contre-indiquée. La perfusion rénale est souvent précaire chez ces patients et l'utilisation de ces molécules peut causer l'apparition d'une insuffisance rénale. De plus, ils peuvent empirer la rétention liquidienne et causer ou potentialiser l'ascite et l'œdème périphérique des patients. En présence de douleurs légères à modérées, la prise d'acétaminophène à une dose quotidienne n'excédant pas deux grammes par jour demeure l'antalgique de choix dans cette population⁶.

Une autre complication hépatique pouvant être associée à la cirrhose est le carcinome hépatocellulaire. Cependant, vu l'ampleur de ce sujet, il n'est pas abordé dans cet article. Pour ceux qui souhaiteraient en apprendre davantage sur ce sujet et son traitement, nous vous renvoyons à un article paru en 2014 dans *Pharmactuel*⁴⁰.

Plus la cirrhose est avancée, plus ses complications sont difficiles à maîtriser. La transplantation hépatique finit par devenir inévitable. Il s'agit de la seule modalité thérapeutique curative de la cirrhose et de ses conséquences. À la suite de l'implantation et de la prise du greffon, il est possible d'arrêter les médicaments utilisés pour la gestion des complications, tels que les diurétiques, les bêta-bloquants et les agents pour l'EH, car la cause sous-jacente de ces désordres est corrigée.

Conclusion

La cirrhose se manifeste à la suite d'un dommage hépatique pouvant prendre plusieurs formes. La formation de fibrose envahissant le foie mène à son durcissement, à la formation de collatérales et à de nombreuses complications associées, telles que l'hypertension portale, l'ascite, la péritonite bactérienne spontanée et l'encéphalopathie hépatique. Le pharmacien communautaire a un rôle important à jouer auprès de cette clientèle fragile dans le suivi de la thérapie médicamenteuse, parfois mal tolérée et non prise de façon assidue. De plus, il doit assurer un rôle de prévention et individualiser la thérapie médicamenteuse du patient, étant donné les nombreux médicaments potentiellement dangereux pour les cirrhotiques. ■

Références

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

1. **Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. Lancet. 2014 May 17; 383(9930): 1749-61.**
2. Statistique Canada [En ligne.] Ottawa : 2018; Décès et causes de décès, 2015. [Cité le 8 juillet 2018.] Disponible : <https://www150.statcan.gc.ca/n1/daily-quotidien/180223/dq180223c-fra.htm>
3. Ferreira V, Mathieu A. L'ajustement des médicaments dans les cas de cirrhose. Québec Pharmacie, 2018, vol. 65, N° 5, p. 6-13.
4. **Sease JM, Clements JN. Portal Hypertension and Cirrhosis. Dans: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey L. eds. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 10^e New York, NY: McGraw-Hill. [Cité le 8 juillet 2018.] Disponible : <http://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1861§ionid=146059650>**
5. Statistique Canada [En ligne.] Ottawa : 2018; Les principales causes de décès, population totale, selon le groupe d'âge. [Cité le 8 juillet 2018.] Disponible : <https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/fr/tv.action?pid=1310039401>
6. **Ge PS, Runyon BA. Treatment of Patients with Cirrhosis. N Engl J Med. 2016 Aug 25; 375(8): 767-77.**
7. Bacon BR. Cirrhosis and Its Complications. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, 19^e New York, NY: McGraw-Hill; 2014. [Cité le 8 juillet 2018.] Disponible : <http://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1130§ionid=79748841>.
8. Guillaume M, Cervoni JP, Chagneau-Derrode C, Plessier A, Carbonell N. Hypertension portale : physiopathologie, causes, diagnostic et traitement. Hepato Gastro 2015; 22 : 40-56.
9. La Villa G, Gentilini P. Hemodynamic alterations in liver cirrhosis. Mol Aspects Med. 2008 Feb-Apr; 29(1-2): 112-8.
10. Gordon FD. Ascites. Clin Liver Dis. 2012 May; 16(2): 285-99.
11. Cichoz-Lach H, Celiński K, Słomka M, Kasztelan-Szczerbińska B. Pathophysiology of portal hypertension. J Physiol Pharmacol. 2008 Aug; 59 Suppl 2: 231-8.
12. Mitchell O, Feldman DM, Diakow M, Sigal SH. The pathophysiology of thrombocytopenia in chronic liver disease. Hepat Med. 2016 Apr 15; 8: 39-50.
13. Gex L, Bernard C, Spahr L. Score en hépatologie: Child-Pugh, MELD et Maddrey. Rev Med. Suisse 2010; 6: 1803-8.
14. Lau T, Ahmad J. Clinical applications of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) in hepatic medicine. Hepatic Medicine: Evidence and Research. 2013; 5:1-10. doi:10.2147/HMER.S9049.
15. Noor MT, Manoria P. Immune Dysfunction in Cirrhosis. J Clin Transl Hepatol. 2017; 5: 50-8.
16. Programme d'immunisation du Québec (PIQ) [En ligne.] Québec : 2018; Vaccins: HA : vaccin contre l'hépatite A. [Cité le 8 juillet 2018.] Disponible : <http://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-vaccins/hepatite-a-ha>.
17. Programme d'immunisation du Québec (PIQ) [En ligne.] Québec : 2018; Vaccins: HB : vaccin contre l'hépatite B. [Cité le 8 juillet 2018.] Disponible : <http://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-vaccins/hb-vaccin-contre-l-hepatite-b>.
18. Programme d'immunisation du Québec (PIQ) [En ligne.] Québec : 2018; Vaccins: Tableau synthèse des vaccins contre le pneumocoque. [Cité le 8 juillet 2018.] Disponible : <http://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-vaccins/tableau-synthese-pour-l-utilisation-des-vaccins-contre-le-pneumocoque>.

19. Programme d'immunisation du Québec (PIQ) [En ligne.] Québec : 2018; Vaccins : Inf injectable : vaccin injectable contre l'influenza. [Cité le 8 juillet 2018.] Disponible : <http://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-vaccins/inf-injectable-vaccin-injectable-contre-l-influenza>.
20. American Association for the Study of Liver Diseases; European Association for the Study of the Liver. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease : 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol*. 2014 Sep; 61(3): 642-59.
21. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, et coll. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2254-61.
22. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2017 Jan; 65(1): 310-35.
23. Poynard T, Calès P, Pasta L, Ideo G, Pascal JP, Pagliaro L, Lebrech D. Beta-adrenergic-antagonist drugs in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis and esophageal varices. An analysis of data and prognostic factors in 589 patients from four randomized clinical trials. Franco-Italian Multicenter Study Group. *N Engl J Med*. 1991 May 30; 324(22): 1532-8.
24. Gluud LL, Langholz E, Krag A. Meta-analysis: isosorbide-mononitrate alone or with either beta-blockers or endoscopic therapy for the management of oesophageal varices. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Oct; 32(7): 859-71.
25. Rasaratnam B, Kaye D, Jennings G, et coll. The effect of selective intestinal decontamination on the hyperdynamic circulatory state in cirrhosis: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2003; 139: 186-93.
26. Grabau CM, Crago SF, Hoff LK, et coll. Performance standards for therapeutic abdominal paracentesis. *Hepatology* 2004; 40: 484-8.
27. Biecker E. Diagnosis and therapy of ascites in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2011; 17: 1237-48.
28. Runyon BA; AASLD. **Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology* 2013 Apr; 57(4): 1651-3.**
29. Haynes GR, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin administration – what is the evidence of clinical benefit? A systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Anaesthesiol*. 2003; 20: 771-93.
30. Ginés P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M, Forné M, Miranda ML, Llach J, Salmerón JM, et coll. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: Results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990 Oct;12(4 Pt 1): 716-24.
31. Hassanein T, Blei AT, Perry W, Hilsabeck R, Strange J, Larsen FS, et coll. Performance of the hepatic encephalopathy scoring algorithm in a clinical trial of patients with cirrhosis and severe hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1392-400.
32. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, Weissenborn K, Wong P. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014 Aug; 60(2): 715-35.
33. Elwir S, Rahimi RS. Hepatic Encephalopathy: An Update on the Pathophysiology and Therapeutic Options. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2017; 5(2):142-51.
34. Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 18; 4:CD003044.

35. Salix Pharmaceuticals, Inc. Monographie de produit : Zaxine [En ligne.] Raleigh (NC); Salix Pharmaceuticals, Inc; 2013 [Cité le 16 juillet 2018.] Disponible : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00022633.pdf.
36. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, Sigal S, Sheikh MY, Beavers K, Frederick T, Teperman L, Hillebrand D, Huang S, Merchant K, Shaw A, Bortey E, Forbes WP. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2010 Mar 25; 362(12): 1071-81.
37. Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) [En ligne.] Montréal : Juillet 2018; Liste des médicaments. [Cité le 8 juillet 2018.] Disponible : http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/liste_med/Liste_med_2018_07_05_fr.pdf.
38. Misel ML, Gish RG, Patton H, Mendler M. Sodium Benzoate for Treatment of Hepatic Encephalopathy. *Gastroenterology & Hepatology*. 2013; 9(4): 219-27.
39. Sushma S, Dasarathy S, Tandon RK, et coll. Sodium benzoate in the treatment of acute hepatic encephalopathy: A double-blind randomized trial. *Hepatology* 1992; 16: 138-44.
40. Fournier MA, Letarte N. La chimioembolisation pour le traitement des tumeurs primaires et des métastases hépatiques. *Pharmactuel* 2014; 47(4): 252-8.

6. Concernant la physiologie du foie, quel énoncé parmi les suivants est faux ?

- Le foie est responsable de sécréter la bilirubine vers les canaux biliaires.
- La synthèse de plusieurs protéines, dont l'albumine, se fait au niveau du foie.
- Cet organe est composé de deux lobes.
- Il s'occupe du stockage de certaines hormones, telles que l'œstrogène.

7. Parmi les signes et symptômes suivants, lequel ne fait pas partie de la présentation clinique du cirrhotique ?

- La gynécomastie
- Une thrombocytopénie
- Une décoloration blanche de la peau
- Une perte de poids

8. Quelle molécule parmi les suivantes peut-on utiliser afin de réduire la pression portale chez les patients souffrant de cirrhose ?

- Spironolactone
- Aténolol
- Carvédilol
- Acébutolol

9. Concernant la pharmacothérapie de l'hypertension portale, quel énoncé parmi les suivants est vrai ?

- Les patients n'ayant jamais eu de rupture de varice œsophagienne, mais présentant un facteur de risque tel que la présence de signes rouges sur les varices devraient recevoir un bêta-bloquant non sélectif.
- Le propranolol est éliminé principalement au niveau rénal.
- L'ajout d'isosorbide dinitrate à un bêta-bloquant permet de réduire davantage le risque de décès des patients souffrant d'hypertension portale.
- Une fois le bêta-bloquant administré au patient cirrhotique, il faut poursuivre cette thérapie à vie, malgré la progression du dommage hépatique.

Suite des questions sur la page suivante

10. Concernant la pharmacothérapie de l'ascite chez les cirrhotiques, quel énoncé parmi les suivants est faux ?

- En présence d'ascite, il est possible de recommander une restriction sodée au patient.
- Le furosémide seul est la thérapie de première ligne pour l'ascite.
- Si l'association furosémide et spironolactone est utilisée, il est suggéré de respecter le ratio furosémide 40 mg et spironolactone 100 mg.
- Une perte de poids raisonnable lors de l'utilisation des diurétiques est de deux à trois livres par semaine jusqu'à l'atteinte du poids visé.

11. Quel effet secondaire parmi les suivants n'est pas causé par la spironolactone ?

- Hypokaliémie
- Gynécomastie
- Diminution de la libido
- Augmentation de la créatinine

12. Concernant l'encéphalopathie hépatique, quel énoncé parmi les suivants est faux ?

- Les patients souffrant de ce désordre peuvent présenter un trouble de l'attention, de la confusion, de l'astérisis et de l'ataxie.
- Plusieurs agents thérapeutiques employés dans le traitement de l'encéphalopathie hépatique agissent en réduisant les niveaux sériques d'ammoniac.
- La prise chronique de métronidazole est le traitement de choix lorsque le lactulose est inefficace.
- Il est préférable d'éviter la prise de molécules ayant des propriétés sédatives, telles que les benzodiazépines, chez les patients atteints d'EH.
- La dose de lactulose doit être titrée afin d'obtenir deux à trois selles molles par jour.



Prévenir la dysbiose chez vos patients sous antibiotiques

D^r Denis Roy, Ph. D.

Microbiologiste et vice-doyen aux études
Faculté des sciences de l'agriculture et de
l'alimentation de l'Université Laval (Québec)

D^r Charles Jaipargas, M.D.

Médecin de famille
Groupe médical Appletree
Etobicoke (Ontario)

Le microbiote intestinal se compose de plus de 10 billions de bactéries et constitue le plus grand écosystème symbiotique du corps humain^{1,2}. Selon le D^r Denis Roy (Ph. D.), microbiologiste et vice-doyen aux études à la Faculté des sciences de l'agriculture et de l'alimentation de l'Université Laval, «l'équilibre» entre le microbiote intestinal et le système immunitaire est essentiel au maintien de la santé intestinale. «La perturbation du microbiote intestinal peut entraîner une dysbiose, également appelée déséquilibre microbien, et des maladies», explique D^r Roy. «Parmi les facteurs pouvant causer la dysbiose, on compte un régime alimentaire occidental riche en aliments transformés, en gras saturés et en sucres raffinés ainsi que la prise d'antibiotiques.»

Au fur et à mesure que nous nous approchons de la saison des infections nosocomiales, vous pouvez vous retrouver à prescrire plus d'antibiotiques. En fait, on estime que 23,8 millions de prescriptions d'antibiotiques sont rédigées chaque année au Canada^{3,4}. Les antibiotiques constituent une partie nécessaire et importante des soins aux patients, mais ils peuvent avoir des effets indésirables sur le microbiote intestinal⁵⁻⁸. «Les antibiotiques dans le microbiote intestinal sont comme un feu de forêt», dit D^r Roy. Il ajoute que la présence d'antibiotiques «peut entraîner une perte de diversité favorisant les bactéries opportunistes et l'émergence du *C. difficile*, qui peut être mortelle».

De nombreux chercheurs ont démontré que les effets de la dysbiose peuvent varier considérablement en fonction de l'antibiotique utilisé^{5,6,9}. Des effets secondaires gastro-intestinaux bien connus comprennent la diarrhée, les douleurs abdominales, la constipation, les flatulences et les ballonnements⁵⁻⁷. Ces effets secondaires peuvent être particulièrement préoccupants chez les jeunes enfants et les personnes âgées, surtout s'ils persistent. Selon le D^r Roy, «la plupart des antibiotiques affectent le microbiote pendant un à trois mois, mais certains peuvent l'affecter jusqu'à un an».

La diarrhée associée aux antibiotiques (DAA) est l'effet secondaire le plus fréquent dans le cadre d'un traitement par antibiotiques. Près de 40 % des patients sous antibiotiques sont à risque de développer une DAA¹⁰⁻¹³. La DAA peut signifier de fréquentes visites à la toilette, une absence du travail ou l'obligation de rester à la maison pour prendre soin d'un enfant. Heureusement, l'utilisation de probiotiques peut réduire la fréquence de survenue de la DAA.

Selon le D^r Roy, il est important de tenir compte des données cliniques probantes lors du choix d'un probiotique. «Tous les probiotiques ne sont pas égaux. Beaucoup de gens peuvent courir, mais peu peuvent faire le sprint de 100 mètres en moins de 10 secondes.» Il souligne que «l'efficacité des probiotiques doit être basée sur au moins deux essais cliniques sur le produit fini. Seuls certains probiotiques peuvent être considérés comme biothérapeutiques».

Le D^r Charles Jaipargas, médecin de famille du groupe médical Appletree à Etobicoke en Ontario, ajoute que «l'un des produits satisfaisant aux critères que je recherche dans un probiotique de qualité est Bio-K+. Ce produit est associé à des données émanant d'essais cliniques bien conçus et il a été étudié auprès de milliers de patients – le corpus de preuves est bien établi». En fait, Bio-K+ a été cliniquement éprouvé dans le cadre d'essais à répartition aléatoire, à double insu et contre placebo dont les résultats ont été publiés, et a été étudié auprès de plus de 60 000 patients, y compris en milieu hospitalier^{7,14-19}. Le D^r Jaipargas conclut: «Les patients traités par antibiotiques sont exposés à un risque important de dysbiose pouvant entraîner des cas de DAA et de DACD. Donc, recommander un probiotique chaque fois que j'initie un patient à un traitement par antibiotiques peut avoir un impact considérable sur leur santé.»

DACD: diarrhée associée au *C. difficile*

Références: 1. Eberl G. *CR Biologies* 2018;341:281-83. 2. Shi N et coll. *Military Med Res* 2017; 4: 1-7. 3. ASPC. Système canadien de surveillance de la résistance aux antimicrobiens – Rapport de 2016. 4. ASPC. Faits et chiffres 2013. 5. Langdon A et coll. *Genome medicine* 2016; 8: 39. 6. Jernberg C et coll. 2010;156:216-23. 7. Gao XW et coll. *Am J Gastroenterol* 2010; 105 (7):1636-41. 8. Mendall MA et coll. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 59-62. 9. Gallo A et coll. *World J Gastroenterol* 2016;22(32):7186-202. 10. Hogenauer C et coll. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 702-10. 11. Bartlett JG. *NEJM* 2001; 346: 334-9. 12. Bartlett JG. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 1054-61. 13. McFarland LV. *Dig Dis* 1998; 16:292-307. 14. Sampalis J et coll. *Arch Med Sci* 2010; 6 (1): 56-64. 15. Beausoleil M et coll. *Journal canadien de gastroentérologie et hépatologie*; 21 (11):732-6. 16. Millette M et coll. *Dairy Sci Tech* 2008; 88:695-705. 17. Baldwin C et coll. *Nutr Cancer* 2010; 62 (3):371-8. 18. Maziade PJ et coll. *Curr Med Res & Opin* 2013; 1-7. 19. Johnston BC et coll. *ICHE* 2018; 39 (7): 771-81.



**BIO-K+^{MD} EST LE SEUL
PROBIOTIQUE AU CANADA
INDIQUÉ POUR AIDER
À DIMINUER LE RISQUE
DE DAA ET DE DACD.**

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

Polysporin®

Aidez vos patients à obtenir un soulagement rapide et efficace de la conjonctivite



✓ **Pratique**

Offert sans ordonnance

✓ **Facile à administrer**

Flacon facile à presser, idéal pour les personnes âgées, celles qui souffrent d'arthrite ou qui doivent traiter une infection chez un jeune enfant†

✓ **Fiable et éprouvé**

*La marque la plus recommandée par les pharmaciens**

Texte rédigé par **Amély Laquerre**, Pharm. D., Pharmacie Karine Croteau et Walid Khoder, Terrebonne, **Geneviève Legault**, Pharm. D., CISSS des Laurentides, Hôpital de Mont-Laurier, et **Stéphanie Roberge**, Pharm. D., Pharmacie Gaétan Couillard, Lorraine.

Révision : Etty Bitton, OD, MSc, FAAO, FBCLA, professeure agrégée, directrice des stages externes, directrice de la Clinique de sécheresse, École d'optométrie, Université de Montréal.

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

Texte original soumis le 20 juin 2018

Texte final remis le 23 juillet 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.

Responsable de cette chronique :

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

Le lifitegrast (Xiidra^{MD})

Introduction

Quel pharmacien n'a jamais eu à conseiller un patient se plaignant d'avoir les yeux secs? Ce phénomène de sécheresse oculaire, dit « kératoconjonctivite sèche », affecterait jusqu'à 29 % des Canadiens¹. Cette maladie multifactorielle s'avère complexe pour les cliniciens qui doivent la détecter, la comprendre et la traiter adéquatement. Elle peut se caractériser par une diminution de la production lacrymale, par une évaporation augmentée du film lacrymal ou par une combinaison des deux. À première vue, cette maladie peut paraître banale quand on songe aux symptômes habituels, tels que l'inconfort et la vision perturbée. Toutefois, des dommages peuvent se produire sur la surface de l'œil, résultat d'une instabilité du film lacrymal, et conduire à une maladie chronique de la surface oculaire². Le

QUESTIONS DE



Objectifs d'apprentissage

1. Connaître l'indication canadienne du lifitegrast (Xiidra^{MD}), sa posologie et son administration.
2. Déterminer la place du lifitegrast dans le traitement de la sécheresse oculaire.
3. Renseigner les patients sur l'usage adéquat et sur l'innocuité du lifitegrast.



Cas clinique 1/3

Mme SO, 55 ans, travaille comme ingénieure en logiciels. Elle passe de longues heures devant l'écran de son ordinateur et, depuis sa ménopause, elle ressent un inconfort oculaire perpétuel. Les larmes artificielles utilisées épisodiquement auparavant ne suffisent plus à soulager les symptômes ressentis maintenant quotidiennement : vision brouillée, picotement, fatigue oculaire et larmolement. C'est un état qui nuit à sa qualité de vie. Découragée, elle vient vous rencontrer pour vous demander conseil. Au fil de la discussion, elle vous mentionne ne pas souffrir d'allergie saisonnière et ne ressent pas de douleur oculaire ou de sensibilité à la lumière. Elle prend uniquement un supplément de calcium et de vitamine D. Elle est fumeuse (10-15 cigarettes par jour) et ne consomme pas d'alcool. Ses symptômes chroniques seraient présents depuis quelques mois déjà et s'accentueraient à son travail, un environnement climatisé l'été et surchauffé l'hiver. Elle a fait l'essai de plusieurs types de larmes artificielles sans obtenir un soulagement soutenu.

pharmacien joue un rôle important chez les patients présentant ce problème de santé, puisqu'un bon nombre de médicaments peut l'induire ou même l'exacerber.

Dans ce contexte, Santé Canada a approuvé le 3 janvier 2018¹ un nouvel agent dans l'arsenal thérapeutique pour la sécheresse oculaire : le lifitegrast (Xiidra^{MD}). Shire Pharma Canada commercialise déjà le produit aux États-Unis depuis juillet 2016³ et maintenant au Canada depuis février 2018⁴. Ce médicament vient s'ajouter aux traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs déjà sur le marché, notamment la cyclosporine et les glucocorticoïdes, ainsi qu'aux larmes artificielles et onguents oculaires. Il est toutefois le premier médicament officiellement indiqué pour le traitement des signes et des symptômes de la sécheresse oculaire^{1,5}.

Pharmacologie et mécanisme d'action

Le lifitegrast, initialement étudié sous le nom SAR 1118⁶, se présente comme une solution ophtalmique stérile à 5 % (p/v) contenue dans un flacon unidose. Il ne contient aucun agent de conservation, ce qui minimise l'aggravation des symptômes de sécheresse pouvant se présenter avec ce type d'additif.

Le lifitegrast est un antagoniste de l'antigène-1 associé à la fonction lymphocytaire (LFA-1), protéine présente à la surface des leucocytes. En se liant à l'antigène LFA-1, le lifitegrast bloque son interaction avec la molécule d'adhésion intercellulaire-1 (ICAM-1), qui semble surexprimée dans les tissus cornéens et conjonctivaux en présence de sécheresse oculaire. En temps normal, les deux protéines LFA-1 et ICAM-1 interagissent, et cela favorise la migration et l'activation des lymphocytes T,

I Paramètres pharmacocinétiques du lifitegrast 5,0 %^{5,9}

Absorption		Distribution ⁵		Métabolisme ⁵		Excrétion ⁵
Pic d'activité Tmax (h) ⁵	T1\2 plasmatique	Liaison protéique (%)	Volume de distribution Vd (L)	<i>In vitro</i>	<i>In vivo</i>	
Larmes : 0,44 ± 0,22 Plasma : 0,09 ± 0,01	N.D.* (concentration indéetectable > 30 min postinstillation) Aucune ac- cumulation notoire à long terme	94,8 à 97,6	N.D.* Forte exposition des tissus oculaires antérieurs et distribution limitée au niveau du segment postérieur (rat/chien/ lapin)	Minime (rat/chien/ singe/ hépatoc- ytes humains)	Aucun méta- bolite détecté a/n* des échan- tillons plasma- tiques, urinaires ou fécaux post- administration IV ou oculaire (rat/chien)	Majeure partie par voie intestinale (60 %) et minime par voie urinaire (2 %) postadminis- tration oculaire

* N.D. : non défini; a/n : au niveau

qui libèrent des cytokines entretenant l'inflammation. En présence de lifitegrast, l'adhésion des lymphocytes T à l'ICAM-1 est inhibée, ce qui diminue du même coup la sécrétion de cytokines inflammatoires. Ce phénomène a été observé dans des études *in vitro* sur des cellules mononucléées de sang périphérique humain⁵. De même, les effets anti-inflammatoires de l'inhibition du LFA-1 ont aussi été observés dans des modèles expérimentaux d'inflammation chronique, tels que la rétinopathie diabétique et la kératoconjonctivite chez le chien^{7,8}. Toutefois, le mode d'action exact du lifitegrast en sécheresse oculaire n'a pas été déterminé⁵.

Pharmacocinétique

Les principaux paramètres pharmacocinétiques du lifitegrast sont résumés au **tableau I**. Le profil pharmacocinétique, majoritairement évalué sur 10 jours pour une administration biquotidienne, a été optimisé afin de favoriser une utilisation topique oculaire en réduisant l'exposition systémique, assurant une efficacité optimale et une toxicité minimale. Grâce à sa solubilité importante dans l'eau, le lifitegrast se présente sous forme de solution permettant une biodisponibilité soutenue directement au niveau du film lacrymal, de la surface oculaire et des tissus périoculaires^{9,10}. Cette formulation présente une différence majeure sur le plan pharmacocinétique, comparativement au principal analogue sur le marché

(cyclosporine), formulé en suspension ophtalmique. Le temps pour atteindre la concentration maximale (Tmax) dans les larmes et dans le plasma a été respectivement d'environ 0,44 heure (26,4 minutes) et 0,09 heure (5,4 minutes), ce qui indique que l'absorption a été rapide. L'élimination systémique semble très rapide, puisqu'aucune accumulation n'a été observée au niveau des larmes et du plasma. L'exposition plasmatique du lifitegrast étant faible, on ne peut déterminer son temps de demi-vie. Effectivement, les concentrations plasmatiques étaient mesurables 30 minutes seulement à la suite de l'administration, et l'étude SONATA a révélé une concentration plasmatique moyenne sous la limite de quantification (< 0,5 ng/ml) aux jours 0, 180 et 360⁹. Malgré la présence d'enzymes du cytochrome P450 dans les tissus cornéens, le lifitegrast est minimalement métabolisé par ce processus. L'excrétion du produit se fait majoritairement par les fèces, sous forme inchangée.

Indications et essais cliniques

Au Canada, l'indication clinique reconnue par le fabricant pour le lifitegrast est le traitement des signes et des symptômes de la sécheresse oculaire⁵. Cinq essais contrôlés randomisés ont permis d'en démontrer l'efficacité et la sécurité, soit un essai de phase II⁶ et quatre essais de phase III^{9,10,11,12}.

Parmi ces essais cliniques, nous nous sommes attardées à l'analyse de OPUS-1¹⁰, OPUS-2¹¹ et OPUS-3¹² qui évaluaient une issue primaire subjective, soit l'amélioration des symptômes de la sécheresse oculaire avec des outils psychométriques^{10,11,12}. OPUS-1 et OPUS-2 avaient comme issue coprimaire le changement de l'ICSS (Inferior Corneal Staining Score – signe oculaire typique de la sécheresse) au jour 84, comparativement à la valeur initiale^{10,11,12}. Il était mesuré en analyse *ad hoc* dans OPUS-3, où l'on retrouvait uniquement des issues d'efficacité subjectives¹².

Un des points positifs est le devis des études qui était multicentrique, prospectif, contrôlé par placebo, à répartition aléatoire et mené à double insu dans des groupes parallèles, avec protocole ITT (intent-to-treat). Ajoutons la surveillance d'adhésion au traitement par un décompte des fioles utilisées et non utilisées (OPUS-2 et OPUS-3) et le suivi identique dans chaque groupe étudié pour chacun des trois essais cliniques. Cinq visites étaient planifiées pour effectuer les mesures des signes et des symptômes, incluant la période de dépistage^{10,11,12}. Un placebo était administré pendant 14 jours avant d'entamer l'analyse principale. Ensuite, les sujets retenus recevaient le placebo ou le lifitegrast 5,0 % à raison d'une goutte dans chaque œil deux fois par jour pendant 84 jours.



Cas clinique 2/3

Suspectant une sécheresse oculaire chronique nécessitant une évaluation, vous conseillez à Mme SO de consulter un optométriste. Entre-temps, vous lui suggérez de prendre un supplément d'oméga-3 ainsi que quelques mesures non pharmacologiques : humidificateur au bureau, positionner son écran d'ordinateur de façon à regarder en ligne droite, cligner volontairement des yeux et regarder fréquemment au loin². Vous lui mentionnez que la fumée de cigarette est également un facteur irritant².

Comme le lifitegrast n'a été étudié que sur 12 semaines, les bénéfices d'une utilisation prolongée n'ont pas encore fait l'objet d'une étude clinique. Un autre point négatif du protocole d'étude concernait la constitution de la population expérimentale, puisque les critères d'exclusion limiteraient la généralisabilité des résultats à la population de référence, en excluant les problèmes de santé risquant d'interférer avec les signes et les symptômes de la sécheresse oculaire. On retrouvait notamment le recours à la chirurgie LASIK dans la dernière année, le désir de porter des lentilles cornéennes durant l'étude et l'usage de médicaments ophtalmiques^{10,11,12}. Ces critères ont toutefois permis de s'assurer de l'efficacité thérapeutique en évitant d'introduire une variabilité nuisant à l'interprétation des résultats¹³. La composition des populations était également similaire : patients majoritairement de sexe féminin, prédominance de sujets caucasiens et âge moyen estimé à une soixantaine d'années. L'âge moyen et le sexe représentent bien certains facteurs de risque intrinsèques majeurs caractérisant la maladie².

Les paragraphes suivants abordent chaque étude individuellement.

OPUS-1¹⁰

Une première étude clinique de phase II⁶, conduite par Semba et coll., a mené à OPUS-1 en évaluant l'efficacité et l'innocuité du lifitegrast 0,1 %, 1,0 % et 5,0 % contre placebo. Nous avons décidé de ne pas la détailler pour les besoins de l'article et nous invitons le lecteur à s'y référer au besoin. À la suite de cette étude est parue OPUS-1, qui avait le même but mais portait sur une plus grande population traitée par lifitegrast 5,0 % uniquement. L'étude a permis de démontrer la supériorité du lifitegrast comparativement au placebo dans la réduction du score de coloration cornéenne inférieure (ICSS) au jour 84 ($P = 0,0007$), mais elle n'a pas montré de différence entre les deux groupes pour la diminution de la sous-échelle VR-OSDI (Visual-Related function subscale of the Ocular Surface Disease Index - symptôme). Toutefois, le lifitegrast s'est montré supérieur au placebo en raison d'une réduction significative des prises (régions perturbées) cornéennes à la suite de l'injection du



Résumé des études cliniques sur le lifitegrast^{10,11,12}

Références	OPUS-1 Sheppard et coll.	OPUS-2 Tauber et coll.	OPUS-3 Holland et coll.
Type-Durée	Essais cliniques de phase III, multicentriques, prospectifs, contrôlés par placebo, à double insu, bras parallèles, randomisés 1:1, stratifiés, ITT Durée: 12 semaines		
Traitement et schéma posologique	J-14 à J0: dépistage (placebo) 1 gtte OU BID; J0 à J84: traitement (placebo vs lifitegrast 5,0 %); 1 gtte OU BID; J85 à J86: suivi (OPUS-1 seulement)		
Nombre de sujets et type de population	Groupes comparables en ce qui a trait aux caractéristiques de base		
	N = 588 Adultes 20 à 91 ans Âge moyen : 60,7 ans Femmes (75,9 %) Race blanche (92,9 %)	N = 718 Adultes 19 à 97 ans Âge moyen : 58,8 ans Femmes (76,6 %) Race blanche (84,7 %)	N = 711 Adultes 18 à 93 ans Âge moyen : 58,7 ans Femmes (75,5 %) Race blanche (76,5 %)
Résultats	Issues primaires: 1- Supériorité significative du lifitegrast pour la diminution de l'ICSS au J84 (P < 0,0007) 2- VR-OSDI non rencontré Issues secondaires: Réduction significative lifitegrast vs placebo : ■ Coloration de la cornée à la fluorescéine (supérieure et totale) au J84 (P = 0,0392 et P = 0,0148) ■ Coloration de la conjonctive à la lissamine (nasale et totale) au J14 (P = 0,0032 et P = 0,0149) maintenu ad J84 (P = 0,0039 et P = 0,0086) Amélioration significative lifitegrast vs placebo : ■ ODS au J84 (P = 0,0273) ■ EDS aux J42 et J84 (P = 0,0291)	Issues primaires: 1- Amélioration significative de l'EDS au J84 (P < 0,0001) **Analyse <i>post hoc</i> (population ITT): amélioration EDS au jour 14 (P nominal = 0,0003 et au jour 42 (P nominal < 0,0001) 2- Pas de différence entre les 2 groupes quant à l'ICSS au J84 Issues secondaires: Changement non significatif (P nominal): ODS, inconfort de l'œil (VAS), coloration totale à la fluorescéine, coloration de la conjonctive nasale à la lissamine	Issue primaire: 1- Amélioration significative de l'EDS au J84 (P = 0,0007) Issues secondaires: Amélioration significative vs placebo : ■ EDS au J14 (P < 0,0001) et au J42 (P < 0,0001) ■ Pas de différence significative dans l'ODS entre les deux groupes aux J14, J42 ou J84. ■ Pas de différence significative dans l'amélioration des autres indicateurs VAS **Une analyse <i>ad hoc</i> de l'ICSS (population ITT): réduction significative au J84 avec le lifitegrast vs le placebo (P = 0,0144)
Commentaires	Positifs: ■ Stratification de la population : ■ OPUS-1 (usage de larmes artificielles dans les 30 jours précédant le dépistage et gravité de l'ICSS de base) ■ OPUS-2 et 3 (EDS et l'ICSS de base) ■ Méthodologie de l'étude Limites: ■ Interdictions: médicaments ophtalmiques, stéroïdes, immunomodulateurs, immunosuppresseurs systémiques (loin de la réalité) ■ Courte durée (12 semaines) ■ Exclusion des patients (p. ex., souffrant de blépharite, chirurgie de l'œil) Limites: ■ Observance non évaluée	Positif: ■ Évaluation de l'observance ■ Limites: ■ Sélection uniquement de sujets ayant utilisé des larmes artificielles	Positif: ■ Évaluation de l'observance Limites: ■ Sélection uniquement de sujets ayant utilisé des larmes artificielles ■ La stratification n'a pas permis d'émettre de conclusions sur la réponse au traitement: faible nombre de participants dans chaque sous-groupe



Effets secondaires du liftegrast 5,0 % sur 12 semaines chez au moins 1 % des patients⁵

Effets secondaires*	Liftegrast 5,0 % (%)	Placébo (%)
Corps entier et site d'administration**		
Irritation au site d'instillation	15,2	2,6
Réaction au site d'instillation	12,1	2,3
Douleur au site d'instillation	11,2	2,2
Prurit au site d'instillation	3,5	0,8
Oculaire		
Baisse de l'acuité visuelle	3,3	3,9
Vision floue	2,7	0,8
Augmentation du larmoiement	2,6	0,4
Irritation oculaire	2,3	0,8
Douleur oculaire	1,7	0,8
Hyperémie oculaire	1,5	0,6
Prurit oculaire	1,3	1,0
Hémorragie conjonctivale	1	0,5
Photophobie	1	< 0,1
Autres		
Dysgueusie	14,1	0,2
Céphalées	1,9	0,8

* Le dictionnaire MedDRA a été utilisé pour coder les effets secondaires décrits par les patients.

** Cette section représente les effets secondaires notés au moment de l'application de la goutte (classification MedDRA).

N.B.: Les pourcentages affichés représentent les résultats des études cliniques où les troubles oculaires et les symptômes ne reflètent pas nécessairement ce qui peut s'observer en pratique.

colorant avec la fluorescéine (supérieure et totale) ainsi que des prises de la conjonctive (le blanc de l'œil) au vert de lissamine (nasale et totale) au jour 84.

Les auteurs ont aussi mentionné une amélioration significative dès le jour 14 des prises conjonctivales au vert de lissamine pour les régions nasale et totale (somme de nasale et temporale). Notons que les prises à l'aide de fluorescéine et du vert de lissamine sont des marqueurs cliniques pertinents pour évaluer l'intégrité des tissus



Cas clinique 2/3

Mme SO revient la semaine suivante avec une nouvelle ordonnance : Xiidra^{MD} (lifitegrast) 5 % 1 goutte OU BID; rep 12. Vous validez cette prescription: il n'y a pas de contre-indications selon son dossier. Vous constatez également que ses assurances privées couvrent le produit.

de la surface de l'œil en sécheresse oculaire. Les auteurs ont également rapporté une amélioration significative de ces autres issues secondaires : l'inconfort oculaire au jour 84 ($P = 0,0273$) ainsi que la sécheresse oculaire aux jours 42 ($P = 0,0441$) et 84 ($P = 0,0291$). Par ailleurs, aucune information sur l'analyse de l'observance du traitement n'a été précisée.

OPUS-2¹¹

L'étude suivante a été conduite pour renforcer les résultats obtenus dans OPUS-1. Parmi les différences existantes entre ces deux études, deux touchaient spécifiquement les critères d'inclusion et, par conséquent, la population expérimentale. Pour être inclus dans OPUS-1, les sujets ne devaient présenter qu'une détérioration de l'ICSS et de l'ODS (Ocular Discomfort Score) de base, après avoir été soumis à un environnement exacerbant les signes et les symptômes de la sécheresse oculaire. La population d'OPUS-1 ne présentait donc que des symptômes légers à modérés. Le modèle de dépistage basé sur le « control adverse environment » (CAE) a été abandonné dans OPUS-2 au profit d'une sélection de sujets dans un environnement naturel, mais avec des seuils déterminés d'ICSS et d'EDS (Eye Dryness Score). La population d'OPUS-2 a d'ailleurs été randomisée et stratifiée, prévenant ainsi un biais de confusion potentiel. De plus, la population comptait strictement des sujets ayant utilisé des larmes artificielles dans les 30 derniers jours, favorisant probablement

Suivis et surveillance de la thérapie

Type de suivi	
Efficacité	Sem 4: Vérifier si diminution des symptômes (vision brouillée, picotement, fatigue oculaire et larmoiement)
Innocuité	Sem 1 et 4: Vérifier si présence d'effets secondaires (irritation ou douleur oculaire, réaction au site d'instillation, dysgueusie)
Observance	Sem 1 et 4: Vérifier si oubli d'un moment d'administration/difficulté de manipulation ou d'instillation. Renforcer l'importance de poursuivre le traitement (efficacité pouvant apparaître à la 6 ^e semaine si non déjà ressentie).

Opinion d'un expert sur le médicament

La maladie de l'œil sec affecte plusieurs personnes, mais elle est plus fréquente chez les femmes, avec l'avancement de l'âge et chez les porteurs de lentilles cornéennes. De nombreux progrès réalisés dans le domaine ont permis d'ajouter plusieurs options afin de gérer la sécheresse oculaire, telles que les lingettes pour nettoyer les paupières, les masques chauffants pour les yeux, les lubrifiants oculaires avec formulation plus complexe, les bouchons méatiques, les oméga-3 et les anti-inflammatoires à court et à long termes. L'ajout du nouveau médicament Xiidra^{MD} (lifitegrast 5,0 %), le premier médicament qui vise le soulagement des symptômes ainsi que les signes de la sécheresse oculaire, pourra offrir une autre option thérapeutique pour les patients atteints de cette maladie.

Selon la dernière publication du Tear Film & Ocular Surface Society-Dry Eye Workshop II (TFOS DEWSII)²⁰ de 2017, on a une meilleure compréhension de la sécheresse oculaire. Bien qu'il y ait encore beaucoup de recherches à faire afin de comprendre la pathophysiologie de la sécheresse oculaire, l'inflammation reste un mécanisme central de cette maladie. Les anti-inflammatoires jouent un rôle important pour briser le cercle vicieux de l'inflammation afin de ramener une homéostasie de la surface oculaire. L'ajout du Xiidra^{MD} est un atout pour l'arsenal thérapeutique de la sécheresse oculaire.

Dre Etty Bitton, optométriste, professeure agrégée,
École d'optométrie, Université de Montréal

l'admission de sujets plus symptomatiques. La délimitation de scores ICSS et EDS minimaux, en ajout au critère d'usage de larmes artificielles, aura permis de mesurer l'efficacité du médicament sur une population souffrant de signes et de symptômes de sécheresse oculaire modérés à sévères.

Les deux issues primaires d'OPUS-2 étaient une amélioration de l'EDS et de l'ICSS entre les jours 0 et 84. Seule l'évaluation de l'EDS était significative ($P < 0,0001$) pour le groupe lifitegrast versus placebo. Une analyse *post hoc* a permis d'observer une amélioration significative de l'EDS à partir du jour 14 (P nominal = 0,003), une amélioration continuant d'augmenter au fil des visites, ce que l'étude OPUS-3 est venue par la suite corroborer. Les issues secondaires, selon la méthodologie de cette étude, ne pouvaient avoir une signification statistique si l'une des deux issues primaires n'était pas significative (P nominal).

IV Posologie et coût de traitement du lifitegrast 5,0 % vs cyclosporine 0,05 %

Médicament	Posologie ^{5,15}	Commentaires ^{5,15}	Prix et couverture
Xiidra ^{MD} (Lifitegrast 5,0 %) Solution ophtalmique	Instillez 1 goutte dans les 2 yeux BID toutes les 12 heures	Bien agiter (cyclosporine) Usage unique Aucun ajustement posologique fourni	219,24 \$ (format de 60) Non couvert RAMQ
Restasis ^{MD} (Cyclosporine 0,05 %) Émulsion ophtalmique		Lentilles cornéennes et larmes artificielles : intervalle de 15 minutes	222,29 \$ (format de 60) Non couvert RAMQ

OPUS-3¹²

Dans OPUS-3, l'objectif était de confirmer les résultats obtenus dans OPUS-2 en évaluant l'efficacité et l'innocuité du lifitegrast à 5,0 % chez les patients souffrant de sécheresse oculaire modérée à sévère. L'amélioration de l'EDS était désignée comme l'issue primaire. Puisque les résultats obtenus au cours des études antérieures avaient démontré une amélioration plus marquée des signes de sécheresse oculaire chez les sujets avec symptômes légers à modérés, il a été décidé que l'amélioration des signes ne constituait plus une issue primaire et que l'évaluation porterait simplement sur la symptomatologie. Les issues secondaires évaluées concernaient l'amélioration de l'EDS aux jours 14 et 42, l'amélioration des six autres indicateurs de l'échelle VAS (Visual Analogue Scale), le changement de l'ODS à chaque visite, ainsi que l'innocuité du lifitegrast, comparativement au placebo.

Au terme de l'étude OPUS-3, l'amélioration aux jours 14, 42 et 84 de l'EDS avec le lifitegrast était statistiquement significative ($P < 0,0001$, $P < 0,0001$, $P = 0,0007$ respectivement), renforçant les résultats obtenus dans OPUS-2. Une tendance à l'amélioration des autres scores VAS a été constatée tout au long de l'étude, sans que l'on démontre toutefois qu'elle était significativement supérieure au placebo. Par ailleurs, une analyse *ad hoc* de la population a permis de noter une réduction significative de l'ICSS ($P = 0,0144$), signe de sécheresse oculaire initialement analysé pour l'innocuité du médicament.

Concernant l'ODS, le lifitegrast n'a pas pu démontrer sa supériorité par rapport au placebo. De plus, selon les auteurs, l'analyse par stratification en fonction de la gravité ($\text{ICSS} \leq 1,5$ ou $> 1,5$ et $\text{EDS} < 60$ ou ≥ 60) n'a pas pu faire ressortir des conclusions particulières en raison du faible nombre de participants dans chaque sous-groupe évalué. Toutefois, la stratification en tant que telle demeure un aspect positif de l'étude.

Conseils aux patients

- Le Xiidra^{MD} améliore les signes et les symptômes de la sécheresse oculaire⁵, en réduisant et contrôlant la réaction inflammatoire au niveau des yeux.
- Bien se laver les mains avant chaque utilisation et éviter que l'embout ne touche l'œil ou toute autre surface afin d'éviter toute contamination^{5,17}.
- Retirer les lentilles cornéennes avant l'administration du médicament et les remettre 15 minutes plus tard^{5,17}.
- Ouvrir le contenant seulement avant l'usage. Un seul contenant peut être utilisé pour les deux yeux⁵.
- Instiller 1 goutte dans chaque œil 2 fois par jour environ toutes les 12 heures régulièrement⁵.
- Jeter le contenant ainsi que toute solution restante après l'administration. Ne pas conserver pour un usage ultérieur⁵.
- Un début d'amélioration pourrait être noté en deux semaines^{12,17}.
- Les effets indésirables les plus fréquents sont les suivants : irritation des yeux, douleur ou réaction oculaire à l'application. Généralement, ils sont légers et passagers. Une altération du goût est également possible^{5,17}.
- Si une dose est oubliée, l'administrer dès que possible sauf s'il est presque temps d'instiller la prochaine. Dans ce cas, ne pas doubler la dose⁵.
- Conserver les contenants entre 15 et 30°C dans leur sachet d'aluminium d'origine, protégés de la lumière. Ne pas mettre au réfrigérateur⁵.

En résumé, les études OPUS-1, OPUS-2 et OPUS-3 étaient bien construites et, bien que très similaires quant à leur schéma d'étude, visaient à se renforcer mutuellement grâce à quelques changements. Le lecteur est invité à se référer au **tableau II** et aux études publiées pour les résultats non significatifs des issues secondaires ou pour toute autre information.

Enfin, les trois essais cliniques ont tous évalué l'innocuité du lifitegrast contre placebo. Les effets secondaires notés étaient similaires et généralement légers à modérés. Ils sont abordés dans la section suivante.

Effets indésirables

Le **tableau III** présente les effets secondaires répertoriés dans les études cliniques sur la sécheresse oculaire et portant sur 12 semaines, chez au moins 1 % des patients traités et ayant reçu au minimum une dose de lifitegrast⁵. L'innocuité à long terme étudiée sur 12 mois (SONATA) dans une population comparable était similaire aux données présentées au **tableau III** où la gravité était majoritairement légère à modérée, qu'il y ait eu interruption ou non du traitement. Aucun effet secondaire oculaire sérieux n'est survenu lors de cet essai clinique, tandis que les effets non oculaires

étaient considérés comme non reliés au traitement, selon les auteurs. Contrairement aux autres études, SONATA permettait l'usage de lentilles cornéennes (quotidiennes) et l'administration d'une médication en concomitance : larmes artificielles, antihistaminiques oculaires/nasaux, corticostéroïde oculaire (lotéprednol étabonate) ou nasal et stabilisateurs des mastocytes oculaires/nasaux qui auraient été utilisés chez 38,1 % des patients. Compte tenu du peu de données répertoriées pour chacun des facteurs ci-dessus, aucune tendance sur la gravité/causalité des effets secondaires en prise concomitante n'a pu être déterminée. Toutefois, dans le groupe lifitegrast, une plus faible proportion de participants a utilisé des larmes artificielles, laissant croire qu'ils en ressentaient moins le besoin. Malgré la meilleure tolérance dans le groupe placebo lors de l'instillation de la goutte, le confort s'améliorait en trois minutes chez la majorité des patients sous lifitegrast⁹.

Les monographies américaines et canadiennes regroupent les effets indésirables par fréquence; toutefois, seule la monographie américaine mentionne la sinusite (1 % à 5 %) comme effet indésirable observé. Après la commercialisation, certains rares cas d'hypersensibilité (anaphylaxie, bronchospasme ou détresse respiratoire, enflure de la langue, œdème pharyngé, asthme et urticaire), d'enflure de l'œil et de rash auraient été répertoriés; le lien de causalité n'est toutefois pas clair en l'absence d'étude spécifique à ce sujet^{5,14}.

En somme, les principaux effets secondaires survenus dans l'ensemble des cinq études cliniques^{6,9,10,11,12} étaient l'irritation oculaire (18 %), la douleur oculaire (13 %) les réactions au site d'instillation (12 %) ainsi que la dysgueusie (14 %)⁵.

À titre indicatif, l'effet le plus fréquent avec la cyclosporine ophtalmique 0,05 % était la sensation de brûlure dans l'œil (17 % vs placebo 6,6 %)¹⁵, ce qui est similaire au lifitegrast (15,2 % d'irritation au site d'instillation : terme de MedDRA [Medical dictionary for regulatory activities - dictionnaire médical des affaires réglementaires])⁵. La dysgueusie n'aurait pas été répertoriée avec la cyclosporine¹⁵. Il est important de noter qu'en l'absence d'études comparatives, les taux d'effets indésirables du lifitegrast ne doivent pas être comparés directement avec ceux de la cyclosporine.

Mises en garde et contre-indications

La seule contre-indication est l'hypersensibilité au principe actif ou aux autres ingrédients de la formulation ou de son récipient⁵.

L'innocuité et l'efficacité du lifitegrast n'ont pas été établies en pédiatrie (< 18 ans). Chez les personnes âgées (> 65 ans), aucune différence n'a été démontrée, par consé-

quent, la posologie demeure identique à celle de l'adulte. Notons également qu'aucun ajustement posologique n'est fourni en insuffisance rénale ou hépatique⁵.

Par ailleurs, il faut user de prudence lors de l'utilisation du médicament durant la grossesse étant donné qu'aucune étude clinique comparative d'envergure n'a été effectuée. Toutefois, des études animales chez le rat et le lapin ont montré des pertes fœtales avant l'implantation et des malformations lors d'une administration intraveineuse. Malgré la voie d'administration différente (intraveineuse vs topique) et les doses systémiques très élevées notées dans les études animales, le risque ne peut être bien évalué pour un usage chez la femme enceinte. La prudence est aussi de mise lors de l'allaitement, car l'excrétion dans le lait maternel n'est pas connue⁵. Néanmoins, l'exposition systémique étant faible, l'évaluation des risques et des bénéfices sont à discuter avec ces patientes. Il serait alors pertinent de les informer qu'il leur faut effectuer une pression d'au moins une minute au niveau du canal lacrymal¹⁶.

Interactions médicamenteuses

À ce jour, aucune interaction avec les médicaments, les herbes médicinales, l'alimentation, les tests de laboratoire ou le mode de vie n'a été établie. Les études principales n'ont pas officiellement évalué cette issue de traitement. Toutefois, l'administration topique ainsi que la pharmacocinétique démontrant une exposition faible au produit laissent croire qu'il ne devrait pas y avoir d'interaction significative⁵.

Posologie et coût de traitement

Le lifitegrast est comparable à la cyclosporine pour ce qui est de l'administration (une goutte dans les deux yeux, deux fois par jour toutes les 12 heures) et du coût (219,24 \$ pour le lifitegrast vs 222,29 \$ pour la cyclosporine, format de 60). Ils ne sont pas remboursés par la RAMQ, mais une demande de patient d'exception peut être formulée. De plus, la majorité des assurances médicales personnelles les couvre. Ces informations sont présentées au **tableau IV** et les points importants à retenir et à mentionner lors de la remise du médicament sont indiqués dans la section « **Conseils aux patients**  » ci-dessous.

Conclusion

Le lifitegrast semble avoir sa place dans l'arsenal thérapeutique de la sécheresse oculaire. Des études comparant ce dernier à la cyclosporine ophtalmique seraient nécessaires pour bien évaluer le premier choix thérapeutique. Toutefois, les caractéristiques propres à chacun peuvent guider le prescripteur dans le choix à faire, selon l'état de santé et les préférences du patient. Le début d'action du lifitegrast étant plus rapide que celui de la cyclosporine, il constitue sans doute le premier choix lorsqu'une

réponse rapide est désirée et/ou que l'usage de corticostéroïdes est inapproprié. Aussi, il n'apparaît pas indiqué de modifier le traitement chronique d'un patient qui est actuellement bien contrôlé à l'aide de la cyclosporine. De par son indication officielle, le lifitegrast couvre une plus vaste population, étant indiqué pour le traitement des signes et des symptômes de la sécheresse oculaire de stade léger à sévère, alors que la cyclosporine topique a pour indication officielle le traitement de la sécheresse oculaire par insuffisance lacrymale (déficience aqueuse) de stade modérée à modérément sévère (gravité 2 à 3 selon l'échelle de gravité du rapport DEWS)^{5,15,19}. À ce jour, l'impact de combiner le lifitegrast avec d'autres traitements ophtalmiques n'est pas connu, ni son rôle thérapeutique en présence d'autres maladies oculaires inflammatoires chroniques. Ce sont des investigations intéressantes qui ne tarderont probablement pas à être traitées dans les prochaines années. ■

Références

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

1. Xiidra^{MD}* (Lifitegrast Ophthalmic Solution 5%) Approved by Health Canada To Treat the Signs and Symptoms of Dry Eye Disease [En ligne.] Toronto, (CA): Shire Pharma Canada ULC; 2018 [Modifié le 3 janvier 2018; cité le 12 juin 2018.] Disponible : <https://www.shire.com/en/newsroom/2018/january/m2oivg>
2. Prokopich CL, Cullen A, Bitton E, Michaud L, et coll. Screening, Diagnosis and Management of Dry Eye Disease: Practical Guidelines for Canadian Optometrists. CJO. 2014; 76(S1): 1-32.
3. U.S. Food & Drug Administration [En ligne.] Silver Spring (MD): U.S. Department of Health and Human Services; 2016. Xiidra^{MD} (lifitegrast ophthalmic solution) [Modifié le 5 août 2016; cité le 12 juin 2018.] Disponible : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/208073Orig1s000TOC.cfm
4. Shire Pharma Canada ULC. Lifitegrast. Dans: BDPP. Santé Canada. [En ligne.] Ottawa (ON); 2018. [Modifié le 12 juin 2018; cité le 14 juin 2018.] Disponible : <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/info.do;jsessionid=3F7748D7215E984ECC740B81A902BDF3?lang=fr&code=96012#fn1>
5. Shire Pharma Canada ULC. Monographie du lifitegrast (Xiidra^{MD}). [En ligne.] Toronto (ON), 2017. [Cité le 22 juin 2018.] Disponible : <https://www.shirecanada.com/-/media/shire/shireglobal/shirecanada/pdf/files/product%20information/xiidra-pm-fr.pdf>
6. Semba CP, Torkildsen GL, Lonsdale JD, et coll. A phase 2 randomized, double-masked, placebo-controlled study of a novel integrin antagonist (SAR1118) for the treatment of dry eye. Am J Ophthalmol. 2012; 153: 1050-60.
7. Miyamoto K, Khosrof S, et coll. Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. PNAS 1999; 96(19): 10836-41.
8. Murphy CJ, Bentley E, et coll. The pharmacologic assessment of a novel lymphocyte function-associated antigen-1 antagonist (SAR 1118) for the treatment of keratoconjunctivitis sicca in dogs. IOVS 2011; 52(6): 3174-80.

9. *Donnenfeld ED, Karpecki PM, Majmudar PA, et coll. Safety of Lifitegrast Ophthalmic Solution 5.0% in Patients With Dry Eye Disease: A 1-Year, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Study. Cornea. Juin 2016; 35(6): 741-8.*
10. *Sheppard JD, Torkildsen GL, Lonsdale JD, et coll. Lifitegrast Ophthalmic Solution 5.0% for Treatment of Dry Eye Disease. Results of the OPUS-1 Phase 3 Study. Ophthalmology 2014; 121: 475-83.*
11. *Tauber J, Karpecki P, Latkany R, et coll. Lifitegrast ophthalmic solution 5.0% versus placebo for treatment of dry eye disease: Results of the randomized phase III OPUS-2 study. Ophthalmology. 2015; 122: 2423-31.*
12. **Holland EJ, Luchs J, Karpecki PM, et coll. Lifitegrast for the Treatment of Dry Eye Disease. Results of a Phase III, Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Trial (OPUS-3). Ophthalmology. Janvier 2017; 124(1): 53-60.**
13. *Ousler III GW, Rimmer D., Smith LM, Abelson MB. Use of the Controlled Adverse Environment (CAE) in Clinical Research: A Review. Ophthalmo Ther. Septembre 2017; 6: 263-76.*
14. *Food and Drug Administration. Monographie du lifitegrast (Xiidra^{MD}). [En ligne]. États-Unis, décembre 2017. Cité le 22 juin 2018. Disponible : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208073s002lbl.pdf*
15. *Allergan Inc. Monographie de la Cyclosporine ophtalmique (Restasis^{MD}). [En ligne]. Markham, Ontario, révisé le 3 octobre 2012. [Cité le 22 juin 2018]. Disponible : https://allergan-web-cdn-prod.azureedge.net/allergancanadaspecialty/allergancanadaspecialty/media/actavis-canada-specialty/fr/products/pms/restasis-pm-2012-10-03_f_.pdf*
16. *Drugs and Lactation Database (LactMed) [En ligne.] Bethesda^{MD} : National Library of Medicine (US); [2006]. Numéro d'enregistrement LactMed 1288, Lifitegrast; [Modifié le 19 août 2016; cité le 12 juin 2018.] [environ 2 p.]. Disponible: <https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm> en tapant Lifitegrast dans la boîte de recherche. CASRN: 1025967-78-5.*
17. *Xiidra.com [En ligne.] Lexington, MA (US): Shire US Inc.; c2018 [Cité le 14 juin 2018.] Disponible : <https://www.xiidra.com/>*
18. *Allergan Inc. Monographie de la suspension ophtalmique de fluorométholone 0,1 % (FMLMD). [En ligne.] Markham, révisé le 10 décembre 2015. [Cité le 20 juin 2018.] Disponible : https://allergan-web-cdn-prod.azureedge.net/allergancanadaspecialty/allergancanadaspecialty/media/actavis-canada-specialty/fr/products/pms/fml-pm-2015-12-10_f.pdf*
19. *2007 Report of the International Dry Eye Workshop (DEWS). The Ocular Surface. [En ligne.] Avril 2007; 5(2):65-204. [Cité le 17 juillet 2018.] Disponible : <http://www.tearfilm.org/dewsreport/pdfs/TOS-0502-DEWS-noAds.pdf>*
20. *Craig JP, et coll. Rapport - Définition et classification du DEWS II de la TFOS. The Ocular Surface. [En ligne.] Mai 2017; 276-83. [Cité le 17 juillet 2018.] Disponible : <http://www.tfosdewsreport.org/index.php?lng=fr>*

13. Quel énoncé parmi les suivants au sujet du lifitegrast 5,0 % est vrai ?

- La dysgueusie est un effet secondaire très rare, moins de 1 % des patients l'expérimenterait.
- Le soulagement des symptômes de la sécheresse oculaire pourrait déjà se faire sentir dès la deuxième semaine de traitement.
- Son indication officielle est le soulagement des signes et des symptômes modérés à sévères de la sécheresse oculaire.
- Son indication officielle est le soulagement des signes et des symptômes modérés à sévères de la sécheresse oculaire. Le soulagement pourrait déjà se faire sentir dès la deuxième semaine de traitement.

14. Quel énoncé parmi les suivants décrit le mieux le mécanisme d'action supposé du lifitegrast 5,0 % ?

- C'est un antagoniste de l'antigène-1 associé à la fonction lymphocytaire (LFA-1). L'adhésion des lymphocytes T à l'ICAM-1 est inhibée, empêchant leur recrutement et leur activation en plus de la sécrétion de cytokines proinflammatoires.
- Il agit comme un immunomodulateur partiel ayant un effet anti-inflammatoire, toutefois le mécanisme d'action exact n'est pas connu.
- Il apporte une résistance accrue aux cellules de la zone d'inflammation face aux produits de dégradation cytotoxiques. En stabilisant les membranes, principalement celles des lysosomes, le processus inflammatoire est ainsi bloqué.

15. Quel énoncé parmi les suivants est faux ?

- Le lifitegrast est présenté en flacon unidose dans un emballage d'aluminium : le produit doit être conservé dans cet emballage et ne pas être ouvert jusqu'au moment de l'administration.
- Le lifitegrast est contre-indiqué chez les patients avec antécédents d'herpès oculaire ou d'infection grave de l'œil.
- Le lifitegrast a un coût similaire à celui du Restasis^{MD}.
- La plupart des effets secondaires ressentis avec le lifitegrast étaient légers et passagers.

16. Parmi les critères ci-dessous, sélectionnez les trois les plus pertinents à recueillir avant de servir le lifitegrast à un patient ?

- Poids
- Allergies
- Grossesse et allaitement
- Historique des antibiotiques des trois derniers mois
- Âge

Colloque^{MC}

Rôle du cannabis médical dans le traitement de la douleur chronique

Le cannabis médical est en usage au Canada depuis 2001, année où le « Règlement sur l'accès à la marijuana à des fins médicales (RAMFM) » de Santé Canada a permis aux patients souffrant de certaines maladies pour lesquelles le traitement traditionnel avait échoué de posséder des quantités limitées de marijuana séchée. La loi a lentement évolué au fil des années suivantes et, aujourd'hui, l'utilisation du cannabis médical est régie par le « Règlement sur l'accès au cannabis à des fins médicales (RACFM) ». Les plus récentes données indiquent qu'à la fin mars 2018 plus de 296 700 personnes s'étaient inscrites auprès de Santé Canada dans le cadre du RACFM, comparativement à moins de 100 en 2001.

Toutefois, les professionnels de la santé sont encore largement réticents à prescrire du cannabis médical à leurs patients du fait, principalement, d'un manque d'information et de formation, d'une stigmatisation professionnelle et sociale très répandue, et d'études limitées dans de nombreux domaines thérapeutiques. Il en résulte que beaucoup de patients qui pourraient retirer des bienfaits d'un traitement par le cannabis médical pour diverses indications ne se voient pas proposer ce traitement.

Cet exposé se penchera sur l'utilité des cannabinoïdes pour prendre en charge la douleur en contexte de soins primaires, sur la complexité des conditions de prescription de ces produits, sur l'interprétation des données probantes étayant leur utilisation, sur l'importance de maintenir une voie médicale d'utilisation clinique du cannabis et sur d'autres aspects importants.

PRÉSIDENT :



Alan Bell, MD, FCFP
Département de médecine
familiale et communautaire
Université de Toronto
Hôpital Humber River
Toronto, ON

LE GROUPE D'EXPERTS



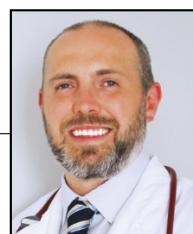
**Hance Clarke,
MD, FRCPC, Ph. D.**
Directeur, Services contre
la douleur
Directeur médical de l'unité
de recherche sur la douleur
Toronto General Hospital
Toronto, ON



**Matthew Hill,
Ph. D.**
Hotchkiss Brain Institute,
Université de Calgary
Directeur général du
Consortium canadien
pour l'investigation des
cannabinoïdes
Calgary, AB



**Caroline MacCallum,
B. Sc. Pharm, MD, FRCPC**
Département de médecine,
Université de la Colombie-
Britannique
Directrice médicale
Greenleaf Medical Clinic
Vancouver, BC



**Blake Pearson,
MD**
Fondateur et médecin-chef,
Greenly Medical Consulting
and Greenly Health,
Sarnia, ON



**Shelita Dattani,
B. Sc. Pharm, Pharm D**
Directrice, Développement
de la pratique et transfert
des connaissances,
Association des
pharmaciens du Canada
Pharmacienne,
West Carleton Pharmasave,
Ottawa, ON

L'actuelle crise des opioïdes laisse penser que certains besoins ne sont pas satisfaits dans les pratiques actuelles de traitement de la douleur. Quels sont ces besoins?

Dr Hance Clarke, Toronto General Hospital : Traditionnellement, notre approche de traitement de la douleur chronique a longtemps été axée sur les chiffres plutôt que sur les patients. On s'est concentré sur la réduction des scores de la douleur et les médecins ont généralement tendance à croire que les opioïdes vont réduire ces scores comme par magie.

Il est important de se rappeler que les douleurs ne sont pas toutes identiques – la douleur neuropathique est totalement différente de la douleur inflammatoire, laquelle est différente de la douleur viscérale et de la douleur ischémique. Les opioïdes sont les meilleurs médicaments contre la douleur aiguë dont nous disposons, mais dans les cas de douleur chronique non cancéreuse, ils ne sont pas le meilleur choix en raison des risques de dépendance physique, de toxicité et d'effets secondaires gênants qui y sont associés à long terme.

Alors, pour combler les besoins, il faut aller au-delà des scores de la douleur et traiter les patients de façon holistique, en se concentrant sur ce qui est vraiment important, c'est-à-dire leur fonctionnement, comment ils surmontent leur problème de santé, et leur qualité de vie.

Que nous dit l'expérience clinique collective à propos du cannabis médical comme outil de traitement de la douleur?

Dr Clarke : Contre la douleur neuropathique, les lignes directrices de la Société canadienne de la douleur (SCD)⁽¹⁾ recommandent les gabapentinoïdes, les antidépresseurs tricycliques et les ISRN comme traitements de première ligne, puis le tramadol et les opioïdes à libération contrôlée en deuxième ligne, et enfin les cannabinoïdes en troisième ligne. Quand nous avons rédigé ces lignes directrices, nous nous sommes basés sur les données probantes existantes; à l'époque, rien n'étayait l'idée d'utiliser les cannabinoïdes avant les opioïdes, même pas sous l'angle de la réduction des risques.

Au fur et à mesure que des éléments de preuve seront révélés au fil du temps et que des données scientifiques plus solides seront mises de l'avant au cours des prochaines années, le débat sera rouvert et on pourra peut-être justifier l'utilisation des cannabinoïdes avant les opioïdes.

Les cliniciens qui prescrivent le cannabis sans réserve sont probablement en train – et ce, à juste titre je crois – de définir des créneaux dans lesquels on peut l'utiliser. Les opioïdes, par exemple, peuvent être difficiles à autogérer par les patients dans le cas de maladies présentant une grande fluctuation de l'intensité des symptômes, avec des hauts et des bas. Ces patients peuvent utiliser le cannabis aussi longtemps qu'ils en ont besoin – cela les aide à fonctionner et ils peuvent cesser d'en prendre quand ils sentent qu'ils n'en ont plus besoin. Cela peut poser un problème avec les opioïdes, car la stabilisation de la dose et le sevrage ultérieur approprié prennent du temps. En milieu de soins palliatifs, j'ai pu utiliser le cannabis chez certains patients qui avaient besoin d'un soulagement de leur douleur pendant deux à quatre heures, et qui voulaient rester lucides pendant les moments passés avec leur famille.

Globalement, il nous faut définir – à l'aide de recherches plus poussées et en créant des centres d'excellence dans les universités – dans quels contextes le cannabis médical est cliniquement indiqué et dans lesquels il ne l'est pas. Nous disposons de résultats positifs en ce qui concerne la douleur et le cannabis; ce produit peut être un outil à ajouter à notre arsenal thérapeutique. Est-ce le seul médicament que nous devrions utiliser? Non. Mais tous les médicaments contre la douleur atténuent l'excitabilité du système nerveux central; c'est précisément ce que fait le cannabis, et il le fait bien.

Que doivent comprendre les médecins de première ligne sur la façon dont le système endocannabinoïde influe sur la douleur? Pourquoi sa modulation est-elle une cible de choix pour le traitement de la douleur?

Matthew Hill, Ph. D., Hotchkiss Brain Institute : Le système endocannabinoïde

fournit une approche à facettes multiples pour influencer les voies de la douleur dans l'organisme. Les endocannabinoïdes se comportent comme les endorphines : quand un stimulus nocif se produit, il y a une libération d'endocannabinoïdes qui supprime la perception de la douleur. Des données montrent aussi qu'une composante de l'analgésie induite par le stress – qui n'est pas régulée par plusieurs neuropeptides et neurotransmetteurs comme les opioïdes endogènes, la monoamine, l'acide γ-aminobutyrique et d'autres – est endocannabinoïdes-dépendante⁽²⁾. Les endocannabinoïdes peuvent agir au niveau médullaire pour modifier les transmissions nerveuses liées à la douleur⁽³⁾; d'autres données permettent de penser qu'ils peuvent réduire la douleur périphérique, même lors du déclenchement de la douleur⁽⁴⁾.

Fait intéressant, il semble aussi qu'ils modulent la façon dont la partie frontale du système limbique du cerveau gère les composantes émotionnelles de la douleur. Il y a manifestement un très important chevauchement entre les émotions et la sensibilité à la douleur – les personnes qui souffrent de douleur chronique présentent souvent des comorbidités psychiatriques, tandis que celles qui ont un niveau d'émotivité élevé semblent être plus enclines à développer une douleur chronique⁽⁵⁾. Il a été démontré dans des modèles animaux qu'en augmentant le signal des endocannabinoïdes on peut réduire des composantes émotionnelles de la douleur telles que l'anxiété et les symptômes dépressifs. Inversement, lorsqu'on inhibe le fonctionnement des endocannabinoïdes, ces symptômes peuvent empirer.

Des données cliniques limitées associées à un nombre croissant de rapports isolés permettent également de penser que le cannabis médical peut améliorer la qualité du sommeil. Cela pourrait être une fonction utile, car les troubles du sommeil sont une caractéristique commune à presque tous les états pathologiques dans lesquels le traitement par le cannabis est utilisé. Une des choses que nous avons apprises des

TABLEAU 1. THC vs CBD

THC (tétrahydrocannabinol)	CBD (cannabidiol)
Agoniste partiel des récepteurs CB1 et CB2	Antagoniste ayant une faible affinité pour les récepteurs CB1 et CB2; modifie l'activité d'autres enzymes et récepteurs
Euphorisant	Non euphorisant; s'oppose à l'action du THC (rend les « highs » plus supportables)
Mélange d'effets stimulants et dépresseurs : • Exaltation de l'humeur, relaxation, augmentation de l'appétit • Paranoïa, dépression, anxiété • Hypertension, tachycardie • Analgésique, antiémétique, stimulant de l'appétit et propriétés antispastiques	• Anxiolytique, neuroprotecteur • Anticonvulsivant, analgésique, antiémétique, propriétés anti-inflammatoires

milieux des neurosciences et de la psychiatrie, c'est qu'un mauvais sommeil peut entraîner un cercle vicieux dans les maladies psychiatriques, et contribuer à accroître la sensibilité à la douleur. Le signal des endocannabinoïdes, parce qu'il est capable de réguler ces processus, peut offrir une modalité différente d'intervention, susceptible d'influer sur les résultats de prise en charge de la douleur chronique, au-delà de l'analgésie.

Y a-t-il des différences significatives entre les effets du cannabidiol (CBD) et du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) sur la douleur?

Dr Hill : Toutes les études sur le système endocannabinoïde se concentrent généralement sur le signal des endocannabinoïdes associé aux récepteurs CB1, qui médient la capacité des endocannabinoïdes à réduire la sensibilité à la douleur et modulent la composante émotionnelle de la douleur. La cible du THC est très claire : il agit directement sur les récepteurs CB1. Par contre, nous ne comprenons pas encore très bien le mode d'action du CBD. Il s'agit d'une molécule intéressante qui semble influencer sur un grand nombre de systèmes différents. Chose certaine, les formulations de cannabis dans lesquelles les taux de THC et de CBD sont bien équilibrés ont produit quelques effets positifs. Des données permettent de penser que le CBD pour-

rait aussi atténuer certains des effets indésirables centraux du THC, comme l'anxiété ou les highs recherchés par les utilisateurs de cannabis à usage récréatif (Tableau 1).

D'autres études sont nécessaires pour comprendre comment agissent toutes les composantes du cannabis et je pense que dans quelques années nous verrons émerger des données probantes qui répondront de façon plus précise à certaines de ces questions.

Une part du revenu des ventes légales de marijuana à usage récréatif sera affectée au financement de la recherche, ce qui va largement contribuer à inciter davantage de cliniciens à ajouter le cannabis médical à leur arsenal thérapeutique.

Que nous disent les données probantes à propos de l'efficacité et de l'innocuité du cannabis médical pour traiter la douleur chronique et d'autres affections?

Dre Caroline MacCallum, Université de la Colombie-Britannique : Nous disposons de données solides sur l'utilisation du cannabis, comme en témoignent des centaines d'études évaluées par les pairs. En 2017, les National Academies of Sciences, Engineering and Medicine des États-Unis ont publié une revue approfondie de 10 000 publications sur le cannabis, intitulée *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids* (Effets sur la santé du

cannabis et des cannabinoïdes). D'après cette étude, il existe des preuves « concluantes ou substantielles » en faveur de l'utilisation du cannabis médical pour traiter la douleur chronique chez les adultes et les symptômes de spasticité liés à la sclérose en plaques rapportés par les patients, ainsi que comme antiémétique pour le traitement de la nausée et des vomissements causés par les traitements de chimiothérapie⁽⁶⁾. Santé Canada a également diffusé un résumé des recherches actuelles dans sa publication *Renseignements destinés aux professionnels de la santé : Le cannabis (marijuana, marihuana) et les cannabinoïdes*, datée de 2013⁽⁷⁾.

L'étude COMPASS (Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study) est la plus vaste analyse sur l'innocuité à long terme du cannabis dans le traitement de la douleur chronique. Dans cette étude, les sujets du groupe cannabis ont constaté des améliorations relativement à la douleur, à la diminution des symptômes, à l'humeur et à la qualité de vie, et ce sans augmentation des risques d'incidents indésirables graves liés au médicament ni dommages cognitifs, pulmonaires, hépatiques, rénaux ou hématologiques⁽⁸⁾.

Le cannabis pourrait être utilisé pour traiter plusieurs autres maladies, mais d'autres études sont nécessaires.

Sur le plan de l'innocuité, aucun décès pour surdose attribuable au cannabis médical ou à usage récréatif n'a été enregistré; cela s'explique par l'absence de récepteurs CB1 dans les centres de contrôle cardiorespiratoires du tronc cérébral⁽⁹⁾. La dose létale serait de quelque 700 kg inhalés en 15 minutes. L'index thérapeutique du cannabis – soit le rapport entre la dose efficace et la dose létale – est > 1:1000, contre 1:5 pour les opiacés et 1:10 pour l'alcool⁽¹⁰⁾. Quant à la dépendance au cannabis, le risque – basé sur une population d'utilisateurs de cannabis à usage récréatif – est d'environ 9 % (contre 23 % avec l'héroïne, 15 % avec l'alcool et 32 % avec le tabac)⁽¹¹⁾.

Les effets secondaires du THC dépendent de la dose. Les plus fréquents symptômes aigus sont les étourdisse-

ments, la somnolence ou la fatigue, l'anxiété et l'euphorie (Tableau 2)^(7,12). Des effets secondaires plus rares sont la tachycardie, la psychose ou la paranoïa, l'hypotension et l'hyperémèse cannabique. Il est intéressant de noter que le CBD a produit des effets bénéfiques sur la psychose quand on l'a utilisé comme adjuvant dans des essais cliniques portant sur cette maladie mentale⁽¹³⁾. De nombreux patients ont aussi fait état de moins d'effets secondaires liés au THC quand il était utilisé en association avec le CBD⁽¹⁴⁾. Les utilisateurs novices de cannabis qui ne tolèrent pas le THC risquent d'être plus enclins à subir des effets secondaires. Les utilisateurs de cannabis médical développent une tolérance au fil du temps et ont tendance à subir moins d'effets secondaires, et ce, de moindre intensité.

Le CBD produit des effets secondaires minimes. Dans certains essais portant sur la psychose et les convulsions, dans lesquels de fortes doses de CBD (1000 à 2 000 mg/jour) ont été utilisées, on a constaté de la fatigue (12 % vs 2 % dans le groupe placebo) et des symptômes gastro-intestinaux comme la nausée et la diarrhée (19 % vs 6 % dans le groupe placebo)⁽¹⁵⁾. Ces effets secondaires pourraient dépendre de la dose; d'autres études seront nécessaires pour déterminer les effets indésirables du CBD.

La revue systématique des National Academies a montré une augmentation des symptômes respiratoires, dont la bronchite, la toux et les mucosités, chez les fumeurs de cannabis, mais non chez les utilisateurs de vaporisateurs de cannabis. Des études montrent que la vaporisation ne produit que peu ou pas du tout de monoxyde de carbone⁽¹⁵⁾. C'est la raison pour laquelle Santé Canada a approuvé deux vaporisateurs comme dispositifs médicaux.

Des données de qualité moyenne montrent qu'il n'y a pas d'association significative sur le plan statistique entre l'utilisation du cannabis et les cancers de la tête et du cou, et les données statistiques sont rares sur l'association entre l'utilisation du cannabis et l'ischémie cérébrale ou l'hémorragie méningée et l'infarctus du myocarde aigu⁽⁶⁾.

TABLEAU 2. Effets indésirables associés aux médicaments à base de cannabis

Effet secondaire	Très fréquent	Fréquent	Rare
Somnolence/fatigue	✓		
Étourdissements	✓		
Sécheresse buccale	✓		
Toux, mucosités, bronchite (fumeurs seulement)	✓		
Anxiété	✓		
Nausée	✓		
Effets cognitifs	✓		
Euphorie		✓	
Vision brouillée		✓	
Céphalée		✓	
Hypotension orthostatique			✓
Psychose toxique/paranoïa			✓
Dépression			✓
Ataxie/dyscoordination			✓
Tachycardie (après augmentation de la dose)			✓
Hyperémèse cannabique			✓
Diarrhée			✓

Adapted from MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med* 2018;49:12-19.

Que sait-on des différences relatives selon les doses, la fréquence d'utilisation, les voies d'administration, etc.?

Dre MacCallum : Le cannabis médical est délivré sous différentes formes posologiques et voies d'administration (Tableau 3)⁽¹²⁾. L'huile à administration orale (ou les capsules d'huile à ingérer) est à action prolongée avec un début d'action une à deux heures après l'ingestion et des effets qui durent six à huit heures en moyenne, ce qui fait qu'elle peut être utilisée pour traiter les symptômes chroniques ou persistants. La vaporisation à partir de la plante séchée, dont le délai d'action est de 5 à 10 minutes et les effets durent en moyenne de une à quatre heures, peut être considérée comme une forme posologique à action rapide pour traiter les symptômes aigus ou intermittents. L'huile à administration orale est plus facile à doser de façon fiable que les produits secs à inhaler. D'autres formes

posologiques comprennent les teintures sous-linguales, les topiques (qui sont sans doute associés à moins d'effets secondaires systémiques que les formes orales ou inhalées, mais les données probantes sont limitées dans ce cas), et les suppositoires, qui peuvent particulièrement convenir en cas de symptômes gastro-intestinaux et dans un contexte de soins palliatifs ou gériatriques⁽¹²⁾.

Le CBD et le THC traversent la barrière hématoencéphalique et affectent le cerveau. Cependant, le CBD n'a pas d'effet intoxicant et il ne cause pas d'euphorie, tandis que le THC peut, selon la dose, provoquer une intoxication.

Le cannabis et les opioïdes ont un effet synergique. Des études précliniques ont montré que la dose efficace moyenne de morphine additionnée de THC est 3,6 fois plus faible que celle de morphine seule et que la dose efficace moyenne de codéine additionnée de THC est 9,5 fois plus faible⁽¹⁷⁾. Certains utilisateurs de can-

TABLEAU 3. Facteurs liés à l'administration du cannabis

	Vaporisation/Fumer	Orale	Orale/mucosale	Topique
Début d'action (minutes)	5 à 10	60 à 180	15 à 45	Variable
Durée (heures)	1 à 4	6 à 8	6 à 8	Variable
Pour	Début d'action rapide pour les symptômes aigus ou épisodiques	Moins d'odeur, discret et pratique – un avantage pour les symptômes de maladie chronique	Forme pharmaceutique (nabiximols) à l'efficacité et l'innocuité documentées	Effet moins systématique; bon pour les symptômes localisés
Contre	Il faut faire preuve de dextérité; certains vaporisateurs coûtent cher et ils ne sont pas tous transportables Fumer est associé à l'inhalation de produits de combustion connus pour leur nocivité Les effets à long terme de la vaporisation ne sont pas connus	Titration problématique du fait du début d'action retardé	Produits chers, ne se trouvent pas partout	Effets locaux seulement

Adapté de MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med*, 2018; 49:12-19.

nabis médical ont réduit leur consommation d'opioïdes, de benzodiazépines, d'antidépresseurs, d'alcool, de tabac et de drogues illicites⁽¹⁸⁾. Par ailleurs, aux États-Unis, des données montrent que la légalisation du cannabis médical a entraîné une importante réduction des ordonnances d'opioïdes⁽¹⁹⁾ et du taux de mortalité par surdose⁽²⁰⁾.

Que nous reste-t-il à apprendre à propos du cannabis médical?

Dre MacCallum : Une des principales lacunes qu'il est urgent de combler est la façon d'évaluer les effets du cannabis en milieu de travail et sur la conduite automobile. Cela est particulièrement important pour les utilisateurs de cannabis médical qui développent une tolérance avec un usage quotidien de doses raisonnables de THC, et qui éprouvent des effets minimes sur leurs facultés, voire pas du tout, comparativement aux utilisateurs de cannabis à usage récréatif novices ou occasionnels, ou aux gros consommateurs. Il n'existe pas de tests sériques permettant de mesurer avec précision l'affaiblissement des facultés causé par le THC. De même,

il nous faut analyser le rapport entre la concentration de THC sérique ou buccal et l'affaiblissement des facultés, et déterminer si le CBD atténue cet affaiblissement. Il est essentiel de trouver un moyen de tester la déficience fonctionnelle directement imputable au THC par rapport à sa quantification dans les fluides corporels.

Nous avons besoin de plus d'essais cliniques pour étudier la pharmacocinétique et la dynamique des voies d'administration et des formulations, de même que l'utilité du cannabis pour traiter d'autres maladies, particulièrement en santé mentale. Nous avons également besoin de plus de données probantes sur les différentes variétés de plants de cannabis, qui contiennent des combinaisons distinctes de CBD, de THC et d'autres sortes de cannabinoïdes et de terpènes, afin de déterminer laquelle est préférable pour telle ou telle maladie et de personnaliser les traitements par le cannabis.

Enfin, nous devons établir des normes en matière de culture et de contrôle du cannabis pour nous assurer de la qualité des produits. Les plants de cannabis devraient autant que possible être stan-

dardisés. Cela permettrait de créer un produit stable aux effets reproductibles d'un lot à l'autre. Et on a grand besoin de tests de laboratoire normalisés. Actuellement, selon les méthodes utilisées, il peut y avoir de grandes disparités entre les résultats de tests en laboratoires. Le cannabis doit être exempt de contaminants tels que pesticides, bactéries, moisissures, métaux lourds et solvants (le butane, par exemple).

Comment le cannabis médical s'inscrit-il dans les lignes directrices thérapeutiques actuelles au Canada?

Dr Alan Bell, Université de Toronto : Le cannabis médical a encore beaucoup de chemin à faire dans les lignes directrices canadiennes, et ce principalement en raison du manque d'études contrôlées à répartition aléatoire de grande envergure sur lesquelles s'appuient si lourdement les lignes directrices. Néanmoins, il est également évident que les préjugés contre le cannabis profondément ancrés dans le public et parmi les chercheurs, les politiciens et les cliniciens font de l'ombre à son utilité potentielle en pratique clinique.

Au début de l'année, le Collège des médecins de famille du Canada a publié des lignes directrices⁽²¹⁾ pour la prescription de cannabinoïdes médicaux dans le traitement de la douleur chronique, de la nausée et des vomissements causés par la chimiothérapie, de la spasticité et d'autres maladies rencontrées au niveau des soins primaires.

Malheureusement, ces recommandations adoptent une approche résolument cynique de catégorisation et d'interprétation des données probantes accumulées. En gros, les auteurs conseillent aux médecins de limiter en général l'usage des cannabinoïdes médicaux et, en caractères gras, déconseillent spécifiquement de les utiliser dans chacun de ces domaines cliniques. Mais si on lit plus loin que les premières lignes, on découvre que les auteurs reconnaissent le potentiel des cannabinoïdes pour traiter les douleurs neuropathiques réfractaires et les douleurs cancéreuses, la nausée et les vomissements causés par la chimiothérapie et la spasticité associée à la sclérose en plaques et aux lésions de la moelle épinière. Il est néanmoins regrettable qu'ils le fassent en insistant sur les dommages potentiels et en minimisant les avantages potentiels. En ce qui concerne les dommages potentiels, il ne faut pas oublier que l'expérience documentée concernant les troubles, les psychoses, les vomissements et autres symptômes liés à l'utilisation du cannabis, est basée sur l'usage du cannabis à des fins récréatives et non médicales.

Les lignes directrices actuelles du CPS (Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques)⁽¹⁾ pour le traitement de la douleur neuropathique chronique recommandent d'utiliser les cannabinoïdes comme analgésiques de troisième ligne, au lieu de la quatrième ligne dans les précédentes lignes directrices. Bien que cette évolution soit louable, les cannabinoïdes sont précédés, dans l'algorithme du CPS, par le tramadol et les opioïdes à libération contrôlée. Or, j'estime quant à moi que des agents très puissants et à haut niveau de toxicité comme les opioïdes devraient être classés après des agents moins puissants

et moins toxiques, comme les cannabinoïdes. C'est d'autant plus vrai dans une société confrontée à une crise des opioïdes dans laquelle notre profession a sa part de responsabilité.

Une fois la marijuana à usage récréatif légalisée, les patients qui utilisent du cannabis médical devraient-ils rester dans le système de santé pour être traités et suivis?

Dr Bell : Il est extrêmement important de conserver un système à deux volets pour l'utilisation des cannabinoïdes à des fins récréatives ou médicales. Quand un médecin prescrit du cannabis, l'objectif est de définir la dose et la combinaison optimales de THC et de CBD. Un processus de titration minutieux nécessitant une coopération entre le patient et le professionnel de la santé est nécessaire pour trouver le point d'équilibre parfait entre le soulagement maximal des symptômes visés et un degré minime d'euphorie et d'autres effets secondaires.

En plus d'affecter directement les soins du patient, un volet unique aurait un impact négatif important sur le système de santé. Comme exemples évidents, on peut penser aux utilisateurs de cannabis médical qui auraient à payer les taxes de vente et les « taxes du péché » visant les utilisateurs de cannabis à des fins récréatives, ainsi qu'aux obstacles majeurs au remboursement de ces produits par les assurances. On pourrait également s'attendre à une plus faible disponibilité du chimiotype médical puisque les producteurs commerciaux auraient tout intérêt, financièrement, à se concentrer sur la production de variétés de marijuana à usage récréatif. Plus globalement, on constaterait aussi une réduction du financement de la recherche sur le cannabis médical, un effort que tous les intervenants s'accordent à considérer comme essentiel à l'avancement de la science.

En l'absence d'un volet médical, les programmes de premier cycle et les fournisseurs de FMC seraient moins enclins à proposer une formation sur l'utilisation des cannabinoïdes. Les médecins continueraient à être stigmatisés pour autoriser ce qui serait considéré comme une

substance à usage récréatif. Ils seraient forcés de recommander des chimiotypes et des formes posologiques de cannabis potentiellement inappropriés ou de purement et simplement renoncer à autoriser ces produits.

Pour ce qui est des patients, un système à un seul volet les exposerait davantage à la stigmatisation entourant l'utilisation du cannabis. Ils risqueraient de présenter de graves effets secondaires comme la psychose, la dépendance et l'intoxication, s'ils utilisent le cannabis en vente libre sans aucun contrôle médical ou s'ils augmentent leur consommation de produits illégaux.

Les médecins de première ligne sont-ils à l'aise avec l'idée de prescrire du cannabis médical pour traiter la douleur?

Dr Bell : La plupart des médecins n'ont pas été formés à l'utilisation du cannabis médical et ne connaissent pas les données probantes entourant ce produit. De ce fait, ils sont réticents à le prescrire. Comme pour tout médicament, l'intégration des cannabinoïdes dans leur pratique exige une formation. La bonne nouvelle, c'est qu'il y a aujourd'hui beaucoup plus de programmes de formation pour que les cliniciens améliorent leurs connaissances et compétences dans ce domaine. Cela dit, il semble que les organismes d'accréditation ont plus d'appréhension à approuver la FMC sur les cannabinoïdes que sur d'autres agents, encore une fois, en raison de la stigmatisation ambiante.

Le moment est extrêmement propice pour les médecins canadiens d'acquérir les connaissances nécessaires pour prescrire le cannabis aux patients à qui ce traitement pourrait convenir. Le cannabis n'est pas un médicament de première intention à utiliser pour traiter n'importe quelle maladie, mais c'est un agent de deuxième ou troisième ligne utile, qui peut et devrait être ajouté à notre arsenal thérapeutique pour traiter la douleur et d'autres problèmes de santé.

Sur le plan pratique, où se situe le cannabis médical dans l'arsenal thérapeutique?

Dr Blake Pearson, Greenly Medical : Le cannabis est une solution de rechange

acceptable pour les patients souffrant de douleur chronique qui n'ont pas obtenu de soulagement avec leurs premiers médicaments, de même que pour ceux qui ne tolèrent pas les effets secondaires de certains médicaments, qui y sont allergiques ou qui présentent des comorbidités. À mon avis, c'est l'étape suivante logique pour certains diagnostics de douleur avant d'essayer les opioïdes.

Les médecins qui envisagent d'utiliser le cannabis comme stratégie de traitement de la douleur seront peut-être rassurés en sachant qu'on obtient souvent de bons résultats en utilisant le cannabinoïde CBD, qui n'a pas d'effets pernicioseux, pour traiter beaucoup de cas de douleur chronique – comme l'arthrose, par exemple. En prescrivant un agent riche en CBD, contenant une quantité minime de THC, on évite l'effet euphorisant attribué au THC.

Pour certains diagnostics, comme la douleur neuropathique, le THC semble être généralement plus bénéfique. Dans ces cas, les cliniciens pourraient envisager d'associer le THC au CBD pour atténuer quelque peu les effets euphorisants du THC.

Quels aspects devraient être au premier rang des préoccupations dans l'évaluation et la prise en charge des patients présentant une douleur chronique? Quels facteurs devraient être pris en considération dans le choix d'un médicament de la classe des cannabinoïdes?

Dr Pearson : Quand ils évaluent la douleur d'un patient et en déterminent le traitement, les médecins doivent tenir compte du diagnostic à l'origine de la douleur, de sa durée, des traitements essayés jusque-là, des antécédents médicaux et des médicaments actuellement utilisés afin de déterminer si un traitement par cannabinoïdes serait approprié.

Si l'utilisation de cannabinoïdes est justifiée, les médecins doivent se demander si le patient a besoin d'un traitement à action rapide ou de longue durée. Comme l'a précisé la Dre MacMallum, les cannabinoïdes inhalés ont un délai d'action court et ils peuvent être préférables pour traiter des symptômes

aigus comme la nausée et les vomissements causés par la chimiothérapie ou les douleurs paroxystiques. Il est préférable de vaporiser les cannabinoïdes inhalés plutôt que les fumer pour éviter les produits nocifs de la combustion. Les effets des cannabinoïdes ingérés durent plus longtemps et ces produits conviennent mieux pour traiter les symptômes persistants comme la douleur chronique, l'insomnie ou la spasticité, pour lesquels une longue durée d'action est prioritaire.

À quoi ressemblent le suivi, la titration et l'adaptation du plan de traitement à l'ère du cannabis médical?

Dr Pearson : Si je détermine qu'un traitement par cannabinoïdes peut convenir, je remplis le document médical aux fins du Règlement sur la marijuana à des fins médicales. Un rendez-vous de suivi est pris un mois après l'instauration du traitement, qui doit être étroitement surveillé au début, puisque le patient doit lui-même augmenter progressivement la dose – généralement à partir d'une dose de départ de 2,5 mg de THC ou de CBD (ou des deux substances) selon la maladie (1,25 mg pour les jeunes et les personnes âgées ou si d'autres problèmes entrent en jeu). Le rendez-vous suivant sera pris trois mois plus tard, alors que le patient aura atteint sa dose thérapeutique cible. À moins qu'un problème ne survienne, je revois le patient deux fois par an pour le suivi.

Comme il s'agit d'un traitement multimodal, certains patients pourraient ressentir une amélioration d'autres symptômes non liés à la maladie pour laquelle le traitement par cannabinoïdes a été prescrit. Certains patients pourraient alors décider de leur propre chef de cesser de prendre d'autres médicaments qui leur sont prescrits après avoir entrepris un traitement par cannabinoïdes. Les médecins doivent impérativement conseiller à ces patients de ne pas faire ce sevrage d'eux-mêmes. C'est quand les patients ont atteint leurs objectifs thérapeutiques que les médecins peuvent faire une revue de leurs médicaments et élaborer, au besoin, un plan de réduction de la poly-

pharmacie. Cela peut nécessiter de modifier la dose du cannabis.

Quel impact le cannabis médical a-t-il sur la délivrance des ordonnances, la mise à jour du DME et autres?

Dr Pearson : Au début, l'utilisation du cannabis médical peut paraître un peu intimidante pour les médecins, dans la mesure où cela nécessite d'appliquer des processus nouveaux et différents par rapport au modèle standard des traitements et des ordonnances. En fait, c'est finalement très simple et on le fait tout naturellement après avoir traité quelques cas.

Les médecins peuvent utiliser les dossiers médicaux électroniques (DME) et documenter les traitements par le cannabis comme pour tout autre traitement. Mais, contrairement aux médicaments d'ordonnance habituels qui sont délivrés directement par les pharmacies, le cannabis médical doit être commandé en ligne à l'un des producteurs agréés par Santé Canada. Certains de ces producteurs ont simplifié le processus pour les médecins en créant un portail en ligne où l'on peut rapidement remplir le document médical exigé. Une fois que ce document a été créé pour un patient, le processus de renouvellement est simple et rapide.

Les médecins qui remplissent un document médical pour le cannabis doivent donner une autorisation pour un nombre maximum de grammes par jour. Pour un nouveau patient, une quantité raisonnable serait de 0,5 g à 1 g par jour. La durée du traitement doit aussi être précisée; je recommande toujours une courte période de deux ou trois mois pour les nouveaux patients afin d'assurer un suivi adéquat et d'évaluer l'efficacité du traitement. Quand les patients ont atteint leurs objectifs thérapeutiques, je recommande un suivi tous les six mois. La durée maximale d'un document médical est actuellement de 12 mois.

Les pharmacies sont-elles prêtes pour faire face à une augmentation de l'utilisation du cannabis médical? Quel rôle peuvent jouer les pharmaciens pour conseiller et soutenir les consommateurs de cannabis?

Dre Shelita Dattani, Association des pharmaciens du Canada : Les patients et les prescripteurs continuent de poser des questions aux pharmaciens au sujet de l'utilisation du cannabis pour traiter diverses maladies. Des sondages d'opinion confirment que les patients veulent parler avec leur pharmacien de cet agent thérapeutique, au même titre que de tout autre médicament qu'ils utilisent dans le cadre du traitement d'une maladie. Les patients qui utilisent du cannabis médical veulent souvent avoir la possibilité de consulter leur pharmacien – et ils devraient pouvoir le faire.

Les pharmaciens sont les professionnels de la santé réglementés et les spécialistes des médicaments les plus accessibles dans toutes les collectivités du pays, que ce soit en zones urbaines, en zones rurales ou en régions éloignées. Les pharmaciens ont l'habitude de conseiller et d'orienter patients et prescripteurs dans le cadre de régimes médicamenteux complexes. Dans de nombreux cas, le cannabis est souvent un traitement d'appoint de troisième ou quatrième ligne, ce qui accentue les risques d'interactions et d'effets indésirables entre ce produit et d'autres médicaments pris en concomitance. Le cannabis doit être considéré dans le contexte de l'ensemble du traitement pharmacologique d'un patient.

Quel rôle les pharmaciens peuvent-ils jouer dans le système plus large de distribution du cannabis médical?

Actuellement, les pharmaciens n'ont pas la possibilité de fournir aux patients un suivi clinique officiel à l'officine en tant que membres de l'équipe soignante. Or, la délivrance d'un médicament est un acte réglementé, qui implique une

prestation de conseils sur les effets secondaires, les interactions et l'utilisation appropriée.

Il nous semble donc indispensable que les patients obtiennent autant de soutien que possible de la part des professionnels de la santé, surtout en ce qui concerne l'innocuité des médicaments. La délivrance de tous les autres médicaments d'ordonnance est encadrée par une équipe soignante bien définie et très accessible, qui inclut le filet de sécurité que sont les pharmaciens et s'appuie sur eux pour fournir du soutien, des renseignements, des recommandations et une délivrance contrôlée des médicaments d'ordonnance. Tout cela, dans le but d'assurer la sécurité du patient.

Beaucoup de pharmaciens fournissent déjà conseils et soutien à des patients qui utilisent le cannabis à des fins médicales. Nous pensons que le volet médical de distribution du cannabis devrait être maintenu et renforcé en nous incluant dans la délivrance du cannabis médical, afin que nous puissions analyser les éventuels avantages et inconvénients de ce produit en soi, et dans le cadre du régime thérapeutique global d'un patient. Dans un esprit de réduction des risques, et compte tenu de la compétence experte que les pharmaciens peuvent apporter, nous estimons que la supervision et la collaboration des pharmaciens sont absentes dans l'état actuel des choses.

L'Association des pharmaciens du Canada a pris les devants en élaborant des programmes d'enseignement fondés sur des données probantes et en créant des ressources telles qu'un guide et une monographie de produit sur les cannabinoïdes afin de s'assurer que les pharmaciens puissent informer efficacement leurs clients à propos de tous les médicaments, y compris le cannabis.

Références

1. Moulin DE et coll. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: Revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag*, 2014; 19(6):328-35.
2. Hohmann AG et coll. An endocannabinoid mechanism for stress-induced analgesia. *Nature*, 2005; 435(7045):1108-12.
3. Starowicz K, Finn DP. Cannabinoids and pain: Sites and Mechanisms of Action. *Adv Pharmacol*, 2017; 80:437-75.
4. Clapper JR et coll. Anandamide suppresses pain initiation through a peripheral endocannabinoid mechanism. *Nat Neurosci*, oct. 2010; 13(10):1265-70. ePub 19 sept. 2010.
5. Asmundson GJ et coll. Understanding the co-occurrence of anxiety disorders and chronic pain: state-of-the-art. *Depress Anxiety*, 2009; 26(10):888-901.
6. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research. Washington, DC : The National Academies Press, 2017. En ligne : <https://doi.org/10.17226/24625>
7. Santé Canada. Renseignements destinés aux professionnels de la santé – Le cannabis (marihuana, marijuana) et les cannabinoïdes. Ottawa : 2013. https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhpm/alt_formats/pdf/marihuana/med/infoprof-fra.pdf
8. Ware MA et coll. Cannabis for the management of pain: assessment of safety study (COMPASS). *The Journal of Pain*, 2015; 16(12):1233-42.
9. Herkenham M et coll. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci*, 1990; 87:1932-36.
10. Gable R. The toxicity of recreational drugs. *American Scientist*, 2006; 94(3):206-8.
11. Anthony JC et coll. Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalants: basic findings from the National Comorbidity Survey. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 1994; 2(3):244-68.
12. MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med*, 2018; 49:12-19.
13. McGuire P et coll. Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in schizophrenia: a multicenter randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*, 2018; 175(3):225-31.
14. Sellers EM et coll. A multiple dose, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group QT/QTc study to evaluate the electrophysiological effects of THC/CBD spray. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2013; 2:285-94.
15. Devinsky O et coll. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med*, 2017; 376(21):2011-20.
16. Abrams D et coll. Vaporization as a smokeless cannabis delivery system: a pilot study. *Clin Pharmacol Ther*, 2007; 82(5):572-8.
17. Nielsen S et coll. Opioid-sparing effect of cannabinoids: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*, 2017; 42(9):1752-65.
18. Lucas P et coll. Medical cannabis access, use, and substitution for prescription opioids and other substances: A survey of authorized medical cannabis patients. *Int J Drug Policy*, 2017; 42:30-35.
19. Ashley C et coll. Association between US state medical cannabis laws and opioid prescribing in the Medicare Part D population. *JAMA Intern Med*, 2018; 178(5):667-72.
20. Bachhuber MA et coll. Medical cannabis laws and opioid analgesic overdose mortality in the United States, 1999-2010. *JAMA Intern Med*, 2014; 174(10):1668-73.
21. Allan GM et coll. Simplified guideline for prescribing medical cannabinoids in primary care. *Can Fam Physician*, fév. 2018; 64(2):111-20.

Colloque^{MC}

est une publication commanditée régulière, conçue pour informer les médecins canadiens des notions cliniques et des pratiques thérapeutiques les plus récentes. Avant de prescrire tout médicament mentionné dans cette publication, veuillez consulter le document de référence *Renseignements destinés aux professionnels de la santé : Le cannabis (marihuana, marijuana) et les cannabinoïdes*, Santé Canada 2013. Les informations et les opinions publiées ici correspondent aux points de vue et à l'expérience des auteurs, et pas nécessairement à ceux du commanditaire.

Directrice de marque/Santé : DONNA KERRY
 Directeur de compte principal : NORMAN COOK
 Rédactrice en chef : DEIRDRE MACLEAN
 Rédacteur de projet : BRAD HUSSEY
 Directrice artistique : LINDA RAPINI
 Ce supplément est publié par EnsembleIQ, 20 Eglinton Ave. W., Suite 1800, Toronto, ON M4R 1K8. Colloque est une marque de commerce de EnsembleIQ. Cette publication ne peut être reproduite, en tout ou partie, sans le consentement écrit de l'éditeur. © 2018 EnsembleIQ.

EnsembleIQ

R E C R U T E M E N T



Québec Pharmacie

Nous recherchons
DES RESPONSABLES
pour les chroniques

à vos soins

à votre
service sans
ordonnance

Vous aimeriez contribuer à la revue de formation continue des pharmaciens ? Vous êtes une pharmacienne ou un pharmacien inscrit au tableau de l'OPQ ?

Rejoignez notre équipe éditoriale !

Aidez-nous à identifier des sujets d'intérêt et à recruter des auteurs experts et des réviseurs scientifiques reconnus pour *Québec Pharmacie*.

Pour toutes questions, veuillez communiquer avec

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

rédactrice en chef de *Québec Pharmacie*,

qp.redacteurs@gmail.com



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.

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

Alice Collin, B. Pharm., DESS, M. Sc.

Les pages bleues

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

Delphine Rochefort, Pharm. D., MBA

Thi Thanh Yen Nguyen, B. Pharm. DESS

Avez-vous entendu parler de...

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

Pharmacovigilance

Nouzha El Ouazzani, 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

DIRECTRICE DU MARKETING

Alexandra Voulu

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

PRÉSIDENTE 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.





Québec Pharmacie

*vous remercie et
vous donne rendez-vous
pour le numéro de
novembre/décembre 2018.*

N'hésitez pas à exprimer votre opinion !



cleduc@ensembleiq.com