



Québec
Pharmacie

La référence en formation continue

Novembre – décembre 2018 | vol. **65** | n° **8**



Pharmacothérapie du changement de sexe



Contraceptifs oraux et
saignements hors règles

L'ocrélizumab

Le dispositif Aerobika^{MD}

3,75 HRES DE FC

N° d'accréditation de l'OPQ: 5414

eCortex~~®~~.ca

Éditorial

Des rabais
et des hommes...

À vos soins

Contraceptifs oraux
et saignements hors
règles, comment
réagir ?

À votre service sans ordonnance

Le dispositif
Aerobika^{MD}



Les pages bleues

Pharmacothérapie
pour l'incongruence
de genre

Avez-vous entendu parler de...

L'ocrélizumab
(Ocrevus^{MD})

QUESTIONS DE



répondez sur
eCortex



Des rabais et des hommes...

Tout le monde veut payer moins cher. Je dirais qu'il y a même un petit plaisir à obtenir un « deux pour un » ou un 2 \$ sur sa boîte de céréales. Les émissions de téléréalité sur le « couponing » en témoignent.

Pourquoi serait-ce différent pour les médicaments ? Pour la majorité des patients, ça ne l'est pas. Vous êtes-vous déjà posé cette question, rationnellement, en écartant notre vision, bien souvent exagérée, de la noblesse de notre profession ?

Du point de vue individuel, je comprends très bien le patient qui se fiche bien de partager ses données personnelles (dont il ne comprend aucunement l'intérêt) avec l'industrie, pourvu qu'il paye moins cher.

Quant aux pharmaciens, infirmières et médecins en pratique spécialisée, qui inscrivent leurs patients à des programmes « d'aide », je comprends leur but de favoriser l'accessibilité et l'observance en limitant l'impact financier (à des patients que la maladie a parfois poussés dans une situation économique difficile).

D'un point de vue plus global, c'est là que le bât blesse.

Au chapitre de la responsabilité et de l'indépendance professionnelles : quand il utilise une « carte » ou même lorsqu'il signe le formulaire de consentement au partage de ses données personnelles, peut-on parler d'un consentement éclairé ? Sommes-nous, en tant que professionnels, capables de leur expliquer les tenants et les aboutissants ? J'éprouve également un certain malaise quand je reçois des ordonnances qui ont transité par le fabricant avant d'arriver dans la pharmacie, elles ont comme un arrière-goût d'« apparence de conflit d'intérêts »...

Du point de vue du « payeur » : une assurance est un contrat qui stipule qu'un certain pourcentage/montant est à la charge du patient et que l'assureur couvre la balance. Mais si la partie censée être à la charge du patient est remboursée par un tiers, cela peut être vu comme une fraude vis-à-vis de l'assurance. D'une façon bien théorique, si un jour les assureurs décident d'intenter un recours collectif sur cette

question, quel sera le niveau de responsabilité du professionnel qui participe à ce système?

Concernant la « justice sociale » : mon patient a une maladie X et il paye son maximum : franchise/coassurance à chaque mois. Sa situation se dégrade, le médecin lui prescrit alors un biologique, la facture (avant assurance) augmente de, disons, 1500 \$ (lire : la société paye 1500 \$ de plus), mais grâce à un programme de la compagnie, sa franchise/coassurance est maintenant absorbée. Comment cela peut-il se justifier ? Si cette compagnie a les moyens de couvrir cette partie, ce rabais ne devrait-il pas s'appliquer sur le prix du médicament et non sur la part restante du patient ? De plus, après avoir commencé à payer la part du patient, comment revenir en arrière ?

Le prix des médicaments : ce système est une spirale ; si un médicament offre ce programme, comment un générique/biosimilaire peut-il pénétrer le marché sans offrir un système similaire ? Cette compagnie doit donc le prévoir dans son prix de vente. Le législateur pourrait décider d'interdire ces programmes pour les médicaments qui ont un générique/biosimilaire : ce serait une fausse bonne idée, car des pressions se feraient sentir pour que l'on opte perpétuellement pour de nouveaux médicaments, encore sous brevet, plus dispendieux pour la société, afin que le patient conserve son « aide ».

D'un point de vue purement égoïste : qui est pris à gérer ces imbroglios de cartes, de programmes, légaux ou pas, de paiements directs, de conservation de factures, d'envoi de fax, de demandes de numéro de carte de crédit ? Sans compter les : « Pourquoi je dois payer ce mois-ci ? », « Passez le premier du mois absolument », etc.

C'est quoi ma profession, rappelez-moi ? ■

Texte rédigé par **Marie-Josée Cadieux**, B. Pharm., responsable des laboratoires de pratique professionnelle, Faculté de pharmacie, Université de Montréal.

Révision : Ema Ferreira, B. Pharm., M. Sc., Pharm. D., FSCPH, FOPQ, pharmacienne CHU Sainte-Justine, vice-doyenne, professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal.

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

Texte original soumis le 1^{er} octobre 2018.

Texte final remis le 14 octobre 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.

Responsable de cette chronique :

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

Contraceptifs oraux, saignements hors règles, comment réagir ?

Discussion

Les femmes peuvent actuellement recourir à une variété de méthodes de contraception hormonale combinée (CHC), dont les contraceptifs oraux combinés (COC), les timbres contraceptifs et les anneaux vaginaux. Chez les Canadiennes ayant recours à la contraception, les COC constituent la méthode la plus couramment utilisée de contraception réversible². Le pharmacien a un rôle important à jouer dans l'offre de soins de qualité en contraception, notamment chez les nouvelles utilisatrices de COC. Les



Objectifs d'apprentissage

1. Réaliser une cueillette d'informations exhaustive auprès d'une nouvelle utilisatrice de contraceptif oral combiné (COC).
2. Discuter des causes possibles de saignements vaginaux non prévus chez une nouvelle utilisatrice de COC.
3. Gérer les saignements vaginaux non prévus chez une utilisatrice de COC.



Cas clinique 1/1

Mme BL, une jeune patiente de 18 ans, se présente à la pharmacie pour renouveler son contraceptif oral combiné, éthinylestradiol 20 µg/lévonorgestrel 100 µg (Aviane 28^{MD})¹. Elle ne sait plus si elle souhaite poursuivre son traitement et demande à discuter avec vous dans le bureau de consultation. Elle se dit incommodée par des saignements vaginaux irréguliers depuis l'instauration du traitement il y a cinq mois. Inquiète, elle se demande si c'est normal. Quelles recommandations seraient appropriées dans son cas ?

schémas de CHC continus et de longue durée (C/LD) sont associés à une diminution significative des symptômes durant la semaine sans hormones par rapport aux autres schémas cycliques³. Sous contraception hormonale, on parle de saignements de retrait. Avec les schémas C/LD, l'incidence des saignements irréguliers et la microrragie sont semblables ou inférieures à celles associées aux schémas cycliques et diminuent à chaque cycle^{3,4}. Lorsqu'on commence à prendre un COC, les effets indésirables mineurs sont courants et disparaissent souvent d'eux-mêmes pendant les premiers mois d'utilisation. Une nouvelle utilisatrice informée de façon inadéquate a un risque plus élevé d'abandonner la méthode contraceptive. Parmi les causes les plus fréquentes de cessation de COC, on rapporte les saignements utérins anormaux (12 %), les nausées (7 %), la prise de poids (5 %), les changements d'humeur (5 %), la sensibilité des seins (4 %) et les céphalées (4 %)³. Nous aborderons plus spécifiquement les saignements vaginaux anormaux.

Lors d'une consultation de suivi chez la nouvelle utilisatrice de COC, la première intervention, incontournable, est une cueillette exhaustive d'informations⁵. Il faut compléter et mettre à jour le dossier : histoire pharmacologique (Pr, MVL, PSN), allergies, intolérance, poids, taille, IMC, problèmes de santé, effets indésirables et adhésion à la méthode du COC, profil contraceptif, habitudes de vie, prise de la tension artérielle à l'instauration d'un COC et au suivi^{3,4}, présence de contre-indications, grossesse/allaitement et possibilité de relations sexuelles non protégées. Selon les informations recueillies, les interventions possibles du pharmacien sont l'évaluation de l'observance et la discussion de stratégies pour l'améliorer, la recommandation d'un test de grossesse, la prescription d'une contraception orale d'urgence (COU)⁶, la recommandation d'un autre COC ou la modification de la méthode contraceptive (effets indésirables persistants). Au besoin, il peut avoir à diriger la patiente vers une infirmière praticienne spécialisée de première ligne (IPSPL) ou vers le médecin traitant pour l'insertion d'un stérilet, le dépistage d'ITSS, une grossesse validée, ou pour toute autre raison qui le justifie.

Le taux de saignements non prévus varie beaucoup selon les essais cliniques^{3,4}. Lors du premier cycle de COC, 10 % à 30 % des utilisatrices en présentent. Plus

fréquents au cours des trois premiers cycles, ils sont en général peu abondants et s'atténuent avec le temps^{3,4,5}. Ils ne sont généralement pas liés à une baisse d'efficacité du COC, à moins qu'il n'y ait présence concomitante de causes associées que nous précisons plus loin. Ils sont légèrement plus fréquents avec les COC contenant 20 µg ou moins d'œstrogène et pourraient être attribuables au progestatif^{3,4}. Actuellement, les données probantes sont insuffisantes pour définir avec précision si les COC monophasiques ou multiphasiques diffèrent sur ce plan³. Théoriquement, chez les nouvelles utilisatrices de COC, on peut lier ces saignements non prévus à la demi-vie des progestatifs, au ratio œstrogène- progestatif ainsi qu'à des facteurs métaboliques individuels^{3,4}.

Lors de l'instauration du COC, il est important d'informer et de rassurer la nouvelle utilisatrice de la survenue probable de saignements et de microrragie non prévus, ainsi que de l'aspect temporaire de ceux-ci durant les trois premiers cycles, le temps de s'adapter aux niveaux hormonaux^{3,4,5,7}. Il faut inciter la patiente à poursuivre le traitement plutôt que de passer à un autre COC avant la fin des trois premiers cycles^{3,4,5}.

Quelles sont les causes de saignements non prévus persistants chez les nouvelles utilisatrices, une fois le troisième cycle complété?

Outre l'effet hormonal du COC, citons les facteurs possibles de saignements irréguliers persistants : oubli de comprimés ou absence de régularité dans la prise, grossesse, interactions médicamenteuses (p. ex., anticonvulsivants, rifampicine, millepertuis), pathologies utérines ou du col, maladie systémique, trouble gastro-intestinal (vomissements, diarrhées), ITSS (p. ex., *Chlamydia trachomatis*, gonorrhée) et tabagisme^{3,4,5,8}. Les informations recueillies dans le dossier, les notes de suivi documentées à chaque renouvellement et la consultation de suivi établie par le pharmacien ou la patiente servent à définir les causes possibles^{5,7}. Dès lors, le pharmacien évalue l'observance, recommande un test de grossesse dans tous les cas où il suspecte ou constate une situation pouvant diminuer l'efficacité du COC (inobservance, interaction médicamenteuse, vomissements, diarrhées)⁸. De plus, il est impératif de revoir, dans les limites du champ de pratique, les autres causes possibles et, si nécessaire, d'adresser la patiente au médecin ou à l'IPSPL pour des analyses et des examens additionnels.

Une fois les autres causes potentielles de saignements non prévus éliminées, des solutions empiriques ont été avancées pour régler leur persistance; toutefois, les données sont insuffisantes pour en appuyer une plutôt qu'une autre³. Si les saignements persistent, on peut faire l'essai d'un autre COC⁸. On peut opter pour un COC avec une dose d'œstrogène ou un ratio œstrogène-progestatif plus élevé, pour une autre famille de progestatif, c'est-à-dire un progestatif du groupe estrane (noréthindrone, acétate de noréthindrone), à un progestatif du groupe gonane (lévonorgestrel,

désogestrel, norgestimate) ou vice-versa, ou encore pour un progestatif à demi-vie plus longue (drospérinone, désogestrel)³. Les données actuelles ne permettent pas d'élaborer des critères précis pour la sélection d'un COC causant moins de saignements qu'un autre³. L'addition aux COC d'un court traitement d'appoint d'estrogènes peut être bénéfique (p. ex., prise quotidienne de 1,25 mg d'estrogènes conjugués ou de 2 mg d'17 β -estradiol pendant sept jours³. Une autre option est l'ajout d'ibuprofène 800 mg per os deux fois par jour pendant sept à dix jours afin de diminuer les prostaglandines endométriales associées aux saignements³. Chez les utilisatrices de COC sous schéma C/LD, on peut conseiller de cesser la prise de COC pendant trois à quatre jours, puis de reprendre, à condition qu'il y ait eu une prise de COC précédente d'au moins 21 jours consécutifs. Toutefois, recourir à un intervalle sans hormone (ISH) de trois à quatre jours plus d'une fois par mois n'est pas recommandé, car l'efficacité contraceptive pourrait diminuer^{3,4}. Si les saignements persistants deviennent problématiques pour l'utilisatrice, il faudra envisager avec elle d'autres méthodes contraceptives, par exemple, le timbre transdermique⁷. Celui-ci est associé à moins de métrorragie et de microrragie que les COC, mais il cause davantage d'inconfort aux seins, de nausées et de vomissements, ainsi que de dysménorrhée³.

Dans l'offre de soins pharmaceutiques pour les nouvelles utilisatrices de COC, le pharmacien doit être proactif. Il doit s'assurer que la patiente comprend bien la méthode et valider la présence de saignements prévus/non prévus. De plus, il doit également insister sur l'importance de l'adhésion [alarme, application mobile], sur des ISH ne dépassant jamais sept jours, sur l'usage de la double protection [préservatif], sur la révision de la marche à suivre en cas d'oubli ou de retard de doses, sur l'accessibilité de la COU si nécessaire. Il doit encourager la cessation tabagique et renseigner sur les signaux d'alerte nécessitant la consultation immédiate d'un médecin ou d'une IPSPL. Il ne faut pas hésiter à diriger la patiente vers une ressource en ligne complémentaire pertinente, comme le site de la Société des obstétriciens gynécologues du Canada (SOGC) : Lesexeetmoi¹⁰. Ces interventions en matière d'enseignement et de suivi du pharmacien sont très importantes pour assurer l'efficacité contraceptive, l'observance, la prise adéquate de la méthode contraceptive et l'adoption d'une approche intégrée en contraception chez les utilisatrices de COC, en particulier chez les nouvelles^{3,5,7,8}.

Acte pharmaceutique facturable

Effet indésirable ou intolérance observés : substituer un médicament prescrit par un autre UD ■

S

BL, inquiète, rapporte des saignements vaginaux irréguliers à chaque cycle depuis l'utilisation d'une COC il y a cinq mois.

O

- Patiente de 18 ans
- Poids : 54 kg; taille : 158 cm; IMC : 21,6
- Allergie/intolérance : aucune
- Problème de santé : aucun
- Rx-PSN : aucun; MVL : ibuprofène 200 mg, 1-2 cos q6h prn, max 1200 mg/24 h si douleur menstruelle
- Possibilité de grossesse : aucune
- Tabagisme : non fumeuse
- Contre-indication : aucune
- Habitudes de vie : étudiante au cégep, sportive, 3 consommations d'alcool/semaine, alimentation : sans particularité
- TA : 115/78 mmHg au premier cycle, 115/75 mmHg ce jour
- Prise régulière quotidienne : éthynylestradiol 20 µg/lévonorgestrel 100 µg die pour 21 jours suivis d'un placebo pour sept jours [Aviane 28^{MD}]¹ depuis 5 cycles; utilise alarme du cellulaire ainsi que préservatif en latex à chaque relation sexuelle, partenaire régulier depuis 12 mois
- Saignements non prévus légers et persistants : en moyenne 2 à 3 jours durant la période avec hormone, de même que durant l'ISH

A

Selon les lignes directrices canadiennes de la SOGC³, les saignements non prévus persistants au-delà de trois cycles justifient l'ajustement du COC. Et ce, chez une patiente en bonne santé utilisant de façon adéquate un COC, et une fois les autres causes potentielles écartées. Une des possibilités est l'essai thérapeutique d'un autre type de COC avec un progestatif du groupe gonane [LNG] à un progestatif du groupe estrane [noréthindrone], ou vice-versa^{3,4}. Une autre option est de changer pour un COC avec une dose d'œstrogène plus élevée³. L'instauration du COC depuis cinq cycles chez cette patiente en bonne santé qui adhère à son traitement justifie notre suggestion de remplacer l'Aviane 28^{MD} (éthynylestradiol 20 µg/lévonorgestrel 100 µg)¹ par le Loestrin 28^{MD} (éthynylestradiol 30 µg/ac. de noréthindrone 1,5 mg)⁹.

P

- Renseigner et rassurer la patiente quant à ses saignements
- Expliquer à la patiente les options selon ses besoins et ses préférences, et lui dire que le prescripteur sera contacté
- Insister auprès d'elle sur le maintien de l'observance et de l'ISH ne dépassant jamais sept jours
- Encourager la poursuite de la protection contre les ITSS
- Communiquer avec le prescripteur et lui transmettre notre recommandation
- Rédiger une opinion pharmaceutique, la transmettre au prescripteur et documenter
- Expliquer à la patiente la méthode de passage au nouveau COC^{3,8} et lui fournir un conseil complet
- Planifier un suivi d'innocuité avec elle dès le premier renouvellement et lors des suivants, en particulier au regard des saignements non prévus

Opinion

Bonjour Docteur,

Tel que discuté au téléphone concernant Madame BL nouvellement sous COC depuis cinq cycles, je suggère de substituer Aviane 28^{MD} par Loestrin 1,5/30 28^{MD}. Les saignements non prévus persistants au-delà de trois cycles le justifient. La patiente adhère au traitement, ne présente aucun problème de santé, les autres causes potentielles sont écartées. Les contraceptifs oraux combinés contenant 20 µg d'EE, tels que Aviane, sont un peu plus associés à ce type d'effets indésirables. De plus, ce changement permet le passage vers un progestatif d'une autre famille, tel que recommandé. Comme j'ai eu votre accord au téléphone, je joins à la présente l'opinion pharmaceutique de la modification du contraceptif. J'ai planifié un suivi avec la patiente dès le premier renouvellement et lors des suivants afin de vérifier les effets indésirables, en particulier les saignements.

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. **Aviane^{MD}. Monographie du produit.** [En ligne.] Toronto. Teva Canada Limitée. 2018. [Modifié le 2 mars 2018; cité le 30 septembre 2018.] Disponible : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00044303.PDF
2. **Statistique Canada** [En ligne.] Ottawa; Gouvernement du Canada. [Modifié le 27 novembre 2015; cité le 23 septembre 2018.] Disponible : <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/82-003-x/2015010/article/14222/tbl-fra.htm>
3. **Black A, Guilbert E, et coll. Consensus canadien sur la contraception [4e partie de 4] : chapitre 9 contraception hormonale combinée.** J Obstet Gynaecol Can. 2017; 39(4); 269-314. Disponible : [https://www.jogc.com/article/S1701-2163\[17\]30081-6/pdf](https://www.jogc.com/article/S1701-2163[17]30081-6/pdf)
4. **DiPiro, RL Talbert, GC Yee, GR Matzke, BG Wells & LM Posey. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 10^e édition.** New York: McGraw Hill Education; 2017.
5. **Curtis KM, Jatlaoui TC, Tepper NK, et coll. U.S. Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2016.** MMWR Recomm Rep 2016; 65 [No. RR-4]: 1-66. DOI : <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6504a1>
6. **Castelain L, Harvey C. Contraception orale d'urgence** [En ligne.] Montréal: ABCPQ; 2013 [Modifié février 2018; cité le 30 septembre 2018.] Disponible : <https://www.loi41.com/fr/cou>
7. **Institut national de prévention et d'éducation pour la santé. Comment aider une femme à choisir sa contraception? Document réservé aux professionnels de la santé — État des connaissances.** 2013. [Modifié septembre 2013; cité le 30 septembre 2018.] Disponible : <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/784.pdf>
8. **Thériault N, Risi C, Lessard J, Guilbert E. Avis du Comité d'experts en planning familial. Institut national de santé publique du Québec [INSPQ] 2007.** [Modifié novembre 2009; cité le 30 septembre 2018.] Disponible : <https://www.inspq.qc.ca/Data/Sites/1/SharedFiles/ContraceptionHormonale/OCC-ALGOdecisionnel.pdf>

9. Loestrin^{MD}. Monographie du produit. [En ligne.] Toronto. Warner Chilcott Canada Co. 2012. [Cité le 30 septembre 2018.] Disponible : <https://allergan-web-cdn-prod.azureedge.net/allergancanadaspecialty/allergancanadaspecialty/media/actavis-canada-specialty/loestrin-pm-jun-18-2012-fre.pdf>
10. SexAndU [En ligne.] Ottawa [ON]. Société des gynécologues et obstétriciens du Canada; 2018 [Cité le 30 septembre 2018.] Disponible : <https://www.sexandu.ca/>



eCortex^{ca}

Répondez à ces questions en vous rendant sur eCortex.

Date limite : 19 novembre 2019. Donne 3,75 UFC.

N° d'accréditation : 5414

1. Concernant les effets indésirables mineurs chez une nouvelle utilisatrice de COC, lequel parmi les suivants est vrai ?

- Ils ne durent pas plus de quatre mois.
- Ils conduisent rarement à une cessation du traitement.
- Ils sont légers et cessent uniquement une fois le COC arrêté.
- Les saignements vaginaux anormaux sont généralement transitoires.
- Une des causes fréquentes de la cessation du COC est une douleur abdominale importante.

2. Chez une nouvelle utilisatrice de COC, quel énoncé parmi les suivants est le plus approprié ?

- Pour réduire les saignements non prévus persistants, choisir un COC contenant moins d'œstrogène.
- Les microrragies sont souvent liées à une baisse d'efficacité.
- Les saignements non prévus peuvent survenir même si une patiente adhère à son traitement.
- Pour réduire les saignements non prévus persistants, substituer le norgestimate au désogestrel.
- Les microrragies sont moins fréquentes chez une femme sous COC monophasique.

3. Parmi les solutions pour régler les saignements non prévus persistants, quel énoncé parmi les suivants est le plus approprié ?

- Ajout d'ibuprofène 800 mg per os die x 3 à 4 jours.
- Changer lévonorgestrel pour norgestimate.
- Opter pour un COC moins concentré en progestatif.
- Ajout au COC de 17 β -œstradiol 1 mg die x 3 à 4 jours.
- S'ils surviennent sous COC en continu, cesser la prise pendant 3 à 4 jours et reprendre.

Texte rédigé par **Abdel Monem Osman**, Pharm. D. Pharmacie Martineau et Riberdy inc.

Texte révisé par Marie-France Beauchesne, Pharm. D., professeure titulaire de clinique et responsable des programmes, perfectionnement professionnel/Centre FOCUS, Faculté de pharmacie, Université de Montréal.

L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêts lié à la rédaction de cet article.

Marie-France Beauchesne a reçu des honoraires à titre de conférencière et des subventions de recherche à visée non restrictives des compagnies Novartis, AstraZeneca et Boehringer-Ingelheim.

Texte original soumis le 1^{er} mai 2018.

Texte final remis le 20 octobre 2018.

Cette chronique sensibilise les pharmaciens à l'autotraitement et aux médicaments de vente libre. Elle vise à favoriser une meilleure compréhension des pathologies sujettes à l'automédication et optimiser la relation pharmacien-patient.

Responsables de cette chronique :

 **Nancy Desmarais, B. Pharm.**

 **Julie Martineau, B. Pharm.**

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

Le dispositif Aerobika^{MD}

Introduction

Certains patients entrent et sortent de l'hôpital à une fréquence si élevée qu'ils créent l'impression d'être éternellement coincés dans les portes à tambour tournant de notre système de santé. C'est malheureusement le cas pour les patients ayant certaines affections respiratoires chroniques telles que la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC). Certains de ces patients pourraient bénéficier du dispositif qui sera présenté.

Objectifs d'apprentissage



1. Démontrer le mode d'utilisation de l'Aerobika^{MD}.
2. Expliquer les données appuyant l'utilisation de l'Aerobika^{MD}.
3. Connaître les indications, effets indésirables et contre-indications de l'Aerobika^{MD}.



Cas clinique 1/2

Mme SD se présente au comptoir de votre pharmacie. Elle vous semble fatiguée et épuisée. Vous l'entendez dire à la personne qui l'a accueillie qu'elle vient tout juste de sortir de l'hôpital et qu'elle aimerait parler à une pharmacienne ou à un pharmacien. Vous sentez votre cœur battre plus rapidement; la complexité du dossier de Mme SD est bien connue par l'ensemble du personnel de votre pharmacie. Effectivement, elle souffre, entre autres, de diabète, de MPOC, d'hypertension artérielle et d'insuffisance cardiaque. Vous vous rappelez parfaitement que son pilulier contient 17 médicaments.

Résolu et déjà en paix avec l'idée du travail à venir, vous vous dirigez vers le bureau de consultation. La prescription qu'elle vous remet après 10 jours d'hospitalisation ne contient qu'un mot : Aerobika^{MD}.

Mme SD vous lance des questions : « C'est quoi cet appareil ? Au prix que ça coûte, est-ce que ça vaut la peine de l'utiliser ? Y a-t-il des précautions à prendre ? Est-ce que ça va m'aider à sortir la grande quantité de sécrétions qui semblent toujours prises dans mes poumons ? »

La thérapie respiratoire

Les appareils à pression expiratoire positive oscillante (« OPEP ») sont conçus pour faciliter le dégagement des sécrétions dans les voies aériennes, ce qui entraîne une meilleure expectoration. L'un de ces appareils, l'Aerobika^{MD}, méconnu en pharmacie, a démontré une réduction potentielle des exacerbations et des coûts auprès des patients souffrant de MPOC^{1,2}.

Au-delà du diagnostic et de la prise en charge globale par le pneumologue et le médecin de famille, d'autres professionnels peuvent intervenir pour bonifier la thérapie respiratoire. Dans l'équipe multidisciplinaire des programmes de réadaptation pulmonaire se trouvent des kinésiothérapeutes, des inhalothérapeutes ainsi que des physiothérapeutes, par exemple. Dans le cadre de ces programmes, ces derniers enseignent auprès des patients MPOC, notamment, l'utilisation des inhalateurs, l'enseignement des techniques efficaces de respiration et d'expectoration des sécrétions, ainsi que des techniques de conservation de l'énergie. Ils peuvent aussi faire le suivi des patients dans le cadre de programmes de soins à domicile.

Les pharmaciens jouent également un rôle important et peuvent recommander l'utilisation des appareils de type « OPEP ». Cette thérapie d'aide à l'expectoration peut être intégrée dans la prise en charge de certaines maladies pouvant en bénéficier, incluant la MPOC, la bronchiectasie et la fibrose kystique. Bien entendu, une évaluation préalable par l'inhalothérapeute ou le pneumologue est de mise chez les patients dont la fonction respiratoire est déjà grandement affectée. Les pharmaciens peuvent aussi

être appelés à effectuer l'enseignement quant à l'utilisation de ces dispositifs; il arrive parfois que ces produits soient recommandés à la suite d'une admission à l'urgence ou d'une hospitalisation et que l'enseignement n'ait pas encore été fait.

Appareils à pression expiratoire positive

Une panoplie d'appareils utilisant le principe de pression expiratoire positive oscillante ont été commercialisés à travers les années. Ces appareils ont une place dans la prise en charge de certaines maladies respiratoires. Les principaux présents au Québec sont le Flutter^{MD}, l'Acapella^{MD}, le Gelomuc^{MD}, l'Aerosure Medic^{MD} et l'Aerobika^{MD}. Un survol du fonctionnement de quelques-uns suit. Il est à noter que très peu d'études ont évalué l'efficacité de ces appareils (incluant des études comparatives), si bien que certains n'en font aucune recommandation spécifique³.

Aerobika^{MD}

L'Aerobika^{MD} est un dispositif à pression expiratoire positive oscillante. Une plaque oscille à l'intérieur du dispositif lors de l'expiration. Ceci cause une force vibratoire dans les voies respiratoires et une pression endobronchique positive. Ce processus cisaille les sécrétions encombrant les voies respiratoires, réduit leur viscoélasticité et facilite l'élimination du mucus. L'appareil peut être, au besoin, attaché à un nébuliseur⁴.

Flutter^{MD}

Utilisé pour les patients ayant des conditions respiratoires telles que la bronchite, la fibrose kystique et la MPOC, cet appareil produit une pression expiratoire positive afin de faciliter le dégagement du mucus dans les voies respiratoires. L'appareil est utilisé jusqu'à ce qu'il ne soit plus possible d'expectorer, ce qui dure en moyenne de 5 à 15 minutes⁵.

Au cours de l'expiration, la balle d'acier inoxydable roule de haut en bas dans la forme conique, interrompant le flux d'expiration, générant une pression positive d'expiration et provoquant une vibration de l'air dans les voies aériennes afin de déloger les sécrétions respiratoires.

Pour l'administrer, il est important que l'utilisateur soit en position verticale, donc assis ou debout.

Acapella^{MD}

L'Acapella^{MD} contient un cadran de fréquence permettant l'ajustement de la pression expiratoire et de la fréquence des oscillations dépendamment des capacités du patient. En comparaison avec le Flutter^{MD}, l'Acapella^{MD} permet une plus large gamme de

pression expiratoire positive tout en produisant des oscillations davantage efficaces à des débits d'air plus faibles. De plus, il peut être utilisé dans différentes positions, soit en position inclinée, assise ou debout⁵.

TheraPEP^{MD}

Ce produit est commercialisé comme étant compatible pour presque tous les niveaux de capacité pulmonaire et peut être utilisé dans plusieurs positions et angles d'inclinaison du patient. Un indicateur de pression peut être attaché au TheraPEP^{MD} afin de suivre le niveau de pression expiratoire lors de l'utilisation de l'appareil. Il peut être utilisé avec un nébuliseur, au besoin⁶.

Aerosure Medic^{MD}

Cet appareil contient une valve qui tourne rapidement lorsque le patient expire et inspire dans l'embout. C'est ce mécanisme qui crée les oscillations et la pression expiratoire recherchée. Par conséquent, le même effet décrit précédemment, c'est-à-dire une vibration dans les bronches et une augmentation de la pression endobronchique, a lieu pour mobiliser les sécrétions et aider à l'expectoration. Il peut être attaché à un nébuliseur, au besoin⁷.

Indications

Prévention des exacerbations de la MPOC

Les exacerbations de la MPOC accélèrent l'évolution de la maladie et augmentent le risque d'hospitalisation ainsi que la mortalité³. Une étude rétrospective a démontré une diminution des exacerbations successives dans les 30 jours suivant une exacerbation de bronchite chronique ou de la MPOC¹ avec l'usage de l'Aerobika^{MD} (tableau 1). Une autre étude de courte durée auprès de 27 patients MPOC suggère une amélioration de la qualité de vie, de la facilité d'expectoration et du score au test de marche de six minutes⁸. Cette étude a démontré de meilleurs bénéfices chez les patients atteints de MPOC qui disent produire beaucoup de sécrétions (cet effet n'était pas significatif chez les patients produisant peu de sécrétions)⁸.

Bronchiectasie

La bronchiectasie (*Bronchi* [bronches] + *ektasis* [dilatation ou étirement]) décrit un syndrome chronique de toux et de production de sécrétions visqueuses associé à une dilatation des voies respiratoires et l'épaississement des parois des bronches. Les cils bronchiques se trouvent endommagés dans cette affection rare des poumons et l'expulsion de la poussière et du mucus s'en trouve conséquemment affectée.

I

Résumé des articles scientifiques ayant traité spécifiquement de l'Aerobika^{MD}

	Description et indications étudiées	Résultats, conclusion et limites
Burudpakdee C et coll., <i>Pulm Ther</i> 2017 ¹	Étude rétrospective basée sur les données d'hospitalisation de ~650 hôpitaux américains. Groupe contrôle ayant des caractéristiques similaires, mais sans prescription d'Aerobika^{MD} Patients ayant un diagnostic de bronchite chronique ou de MPOC. Exclusion des utilisateurs d'autres appareils à PEP. Données recueillies sur l'âge, le genre, l'histoire médicamenteuse et les comorbidités.	Diminution de la proportion des patients avec des exacerbations modérées à sévères (18,5 % pour les utilisateurs de l'Aerobika^{MD} vs 25,7 % pour le groupe témoin, p=0,014) et sévères (13,8 % vs 19,0 % p=0,046) pour la période de 30 jours suivant la prescription de l'Aerobika^{MD}. Limites : diagnostic de MPOC pas nécessairement objectivé, pas de données sur l'observance au traitement, ni sur l'utilisation d'autres ressources de santé autres que l'hôpital, courte durée de suivi, devis rétrospectif sans répartition aléatoire des groupes, généralisation externe limitée (seulement des patients ayant été hospitalisés). Les auteurs concluent que l'Aerobika^{MD} pourrait réduire les exacerbations dans les 30 jours suivant la délivrance de l'appareil après une admission à l'hôpital ou une hospitalisation.
Khoudigian-Sinani et coll. <i>Pulm Ther</i> 2017 ²	Étude coût-efficacité basée sur l'étude ci-dessus. Données ont été utilisées pour développer un modèle de Markov. Trois états assumés : pas d'exacerbation, exacerbation ou décès.	Réduction des coûts de 553 \$ par patient. Économies s'élèvent à 1952 \$ par patient lorsque les effets bénéfiques du dispositif sont assumés de perdurer au-delà de 30 jours. Limites : basée sur une étude rétrospective, catégorie de patients hospitalisés seulement, peu d'études pharmacoéconomiques sur d'autres appareils similaires (peu de comparaison possible), données extrapolées au-delà des 30 jours étudiés, données économiques en dollars américains, peu généralisable aux coûts de santé des Canadiens. Les auteurs concluent que l'Aerobika^{MD} réduit le fardeau économique de la MPOC.
Svenningsen S et coll. <i>Journal of COPD</i> 2016 ¹⁵	Étude croisée de 21-28 jours évaluant les symptômes et la qualité de vie de 27 sujets volontaires ayant une MPOC. Différents questionnaires utilisés tels que le questionnaire de qualité de vie. « St George's Respiratory Questionnaire » (SGRQ), le « COPD assessment test » (CAT) et le « Patient évaluation Questionnaire » (PEQ).	Amélioration des scores de symptômes et de qualité de vie. Limites : faible nombre de sujets, courte durée de suivi, pas de groupe contrôle. Les auteurs concluent que l'utilisation d'un dispositif de type « OPEP » facilite le processus d'expectoration et améliore la qualité de vie, et ce, surtout chez les patients qui disent produire des sécrétions de façon chronique (l'effet était moins important chez les patients qui disaient ne pas produire de sécrétions).

L'étirement des voies aériennes est à un tel point que des petites poches se forment où des débris et du mucus s'accumulent; c'est un endroit susceptible à une accumulation de bactéries et d'infections⁹.

Les infections engendrées endommagent les bronches et les cils, ce qui augmente la probabilité de réinfection. Un cercle vicieux se trouve ainsi créé.

Cette maladie a plusieurs étiologies, entre autres⁹ :

- Infections (pneumonie grave, tuberculose) qui endommagent les voies aériennes;
- Maladies qui affectent les cils bronchiques (dyskinésie ciliaire primaire, syndrome de Kartagener);
- Obstructions des voies respiratoires (par exemple l'aspiration de corps étrangers, les lésions ou tumeurs dans les voies respiratoires ou la compression des voies respiratoires par les ganglions lymphatiques avoisinants);
- Fibrose kystique.

Le symptôme classique est une toux purulente qui persiste des mois, voire des années. D'autres symptômes incluent une dyspnée et une hémoptysie. Ce sont des symptômes non spécifiques, mais dont la persistance amènera une investigation plus poussée¹⁰.

Fibrose kystique

Rappelons-le, la fibrose kystique est une maladie génétique qui affecte principalement le système respiratoire et le système digestif. Une altération de la protéine CFTR, formant le canal ionique permettant de réguler le transport du chlore à travers les membranes cellulaires, est à l'origine d'un épaissement du mucus¹¹. L'utilisation d'un appareil respiratoire, comme l'Aerobika^{MD}, pour dégager les voies respiratoires a été suggérée afin d'aider à l'expectoration des sécrétions épaisses ainsi formées. À l'heure actuelle, plusieurs autres appareils sont parfois utilisés. Notons qu'il est également possible d'attacher un nébuliseur à l'Aerobika^{MD}.

Il demeure cependant que l'utilisation de l'Aerobika^{MD} chez les patients atteints de fibrose kystique est toujours en manque de données probantes et la caractérisation des bénéfices possibles semble être une avenue à explorer¹².

Mode d'emploi de l'Aerobika^{MD}

Le dispositif Aerobika^{MD} est plutôt simple d'utilisation. Il demande toutefois un minimum de fonction respiratoire (puisque le patient doit expirer contre une pression expiratoire d'environ 10 cm H₂O)¹³ et un certain niveau de capacité cognitive.

Voici les étapes décrites par le fabricant :

1. Avant de commencer à utiliser l'appareil, s'assurer de bien se laver les mains.
2. Choisir le niveau de résistance de l'appareil à l'aide de l'indicateur situé en dessous de l'embout buccal.
3. S'asseoir dans une position droite et confortable.
4. Placer l'embout buccal dans la bouche en s'assurant de bien l'entourer avec les lèvres.
5. Prendre une inspiration profonde sans remplir complètement les poumons. Garder l'air dans les poumons pour 2-3 secondes.
6. Expirer lentement de façon exagérée, mais sans forcer dans l'appareil.
7. Continuer à faire des inspirations profondes suivies de longues expirations pour 10 à 20 fois selon les recommandations et la tolérance.
8. Après au moins 10 respirations, déposer le dispositif et effectuer 2 à 3 fois une toux forcée. Cette technique de toux est définie dans la section technique de toux de cet article (voir plus loin).
9. Répéter les étapes 4 à 8 pendant 10 à 20 minutes.

Les expirations longues et profondes sont plus efficaces pour transmettre la vibration de l'appareil dans les bronches⁴ et ainsi mieux déloger les sécrétions.

Il est important de ne pas gonfler les joues tout le long de la procédure pour assurer la transmission des vibrations aux poumons et une expectoration efficace. Pour les patients ayant de la difficulté à expirer sans les gonfler, il est possible pour ces derniers d'utiliser leur main libre pour peser sur les joues lors des expirations dans l'appareil.

Pour déterminer le niveau de difficulté, le fabricant recommande de débiter avec l'intensité la plus basse et de monter jusqu'à ce que la durée de l'expiration soit trois à quatre fois la durée de l'inspiration. En pratique, la capacité pulmonaire impactera le niveau de tolérance des patients et guidera largement le niveau d'intensité adéquat à utiliser. L'utilisation d'un niveau trop élevé peut causer une sensation d'irritation qui pourrait nuire à l'observance. Certains effets indésirables énumérés par le fabricant semblent présenter au plus un risque théorique (tel qu'une ischémie myocardique, une affection cardiovasculaire ou une tension intracrânienne accrue). Il faut donc faire preuve de jugement professionnel malgré l'énumération qui semble impressionnante. Néanmoins, voici les effets indésirables potentiels énumérés par le fabricant¹³ :

- Effort respiratoire accru pouvant provoquer une hypoventilation et une hypercapnie;
- Tension intracrânienne accrue;
- Ischémie myocardique;
- Retour veineux diminué;
- Déglutition d'air avec probabilité accrue de vomissements et d'aspiration;
- Claustrophobie;
- Barotraumatisme pulmonaire.

Posologie

La fréquence et la durée d'utilisation de l'appareil peuvent être graduellement augmentées jusqu'à 20 minutes deux fois par jour selon la tolérance et le temps que le patient peut consacrer à son utilisation. Durant les périodes où il y a production excessive de mucus, le fabricant recommande d'augmenter la fréquence d'utilisation jusqu'à trois à quatre fois par jour¹³.

Technique de toux forcée

Il importe de bien souligner la technique de toux généralement privilégiée pour aider à l'expectoration des sécrétions à la suite d'un traitement avec un appareil à pression expiratoire positive. Le patient doit être en position droite. Il faut ensuite prendre une inspiration lente et profonde et remplir les poumons d'une bonne quantité d'air sans toutefois forcer l'atteinte de la capacité maximale du patient. Le patient peut ensuite expirer lentement et intensément par la bouche en faisant une forme de « O » avec les lèvres. Cela a pour but de déplacer les sécrétions des petites voies aériennes vers les voies principales. Idéalement, cette technique est répétée deux à trois fois avant d'effectuer une toux plus forte pour dégager le mucus qui a été mobilisé. Il est important que les muscles abdominaux participent à l'expulsion de l'air; l'expiration devient plus profonde et efficace¹⁴.

Les patients qui présentent une difficulté peuvent être dirigés vers un inhalothérapeute pour un enseignement de la technique de toux (consultez le site : www.rqser.ca pour connaître les centres d'enseignement de votre région).

Nettoyage de l'appareil

Le fabricant spécifie qu'il est préférable de nettoyer le dispositif après chaque usage. Le fabricant recommande aussi de changer l'appareil aux six mois. Des instructions détaillées sont disponibles dans le feuillet d'information sur les étapes

pour démonter l'appareil. Pour laver ce dispositif, préparer un mélange d'eau tiède et de savon et y laisser les pièces démontées. Après 15 minutes, sortir les pièces et les laisser sécher à l'air, puis les rassembler. En cas de présence d'excès d'eau à l'intérieur de l'appareil, le secouer légèrement avant l'assemblage des pièces¹³.

Études d'efficacité

L'efficacité de l'Aerobika^{MD}, bien qu'il soit relativement nouveau sur le marché, a été le sujet de quelques études présentées au **tableau 1**.

Contre-indications

Malgré une utilisation jugée très sécuritaire à partir d'un minimum de fonction pulmonaire chez le patient, le dispositif Aerobika^{MD} présente tout de même des contre-indications. Certaines contre-indications théoriques énumérées par le fabricant font appel à des situations très particulières où l'appareil ne serait naturellement pas recommandé. D'ailleurs, plusieurs semblent présenter au plus un risque théorique.

Voici les contre-indications énumérées par le fabricant¹³ :

- Patients incapables de tolérer l'effort respiratoire accru (p. ex. : en situation d'exacerbation aiguë de la MPOC);
- Pression intracrânienne > 20 mm Hg;
- Instabilité hémodynamique (instabilité de la tension artérielle);
- Chirurgie ou traumatisme facial, buccal ou crânien récent(e);
- Sinusite aiguë (congestion des voies respiratoires);
- Épistaxis;
- Chirurgie de l'œsophage;
- Lobectomie pulmonaire ou une implantation pulmonaire récente (risque de pneumothorax);
- Empyème ou abcès pulmonaire;
- Pneumothorax non traité;
- Nausées;
- Hémoptysie active;
- Rupture connue ou suspectée de la membrane tympanique ou autre pathologie touchant l'oreille moyenne.



Cas clinique 2/2

Vous vous rappelez avoir rapidement feuilleté le mode d'emploi de l'appareil, mais surtout d'avoir lu un article dans *Québec pharmacie* qui traite du sujet.

Vous rassurez la patiente qu'il existe des données appuyant l'utilisation de l'appareil et qu'elle pourrait ressentir un effet positif sur sa capacité à expectorer. Il est aussi possible que l'Aerobika^{MD} diminue ses chances d'avoir une autre exacerbation de sa MPOC dans les prochaines semaines.

Vous révisez le mode d'emploi avec elle et la fréquence d'utilisation. Vous lui rappelez de nettoyer l'appareil le plus souvent possible pour diminuer le risque d'infection; le fabricant le recommande après chaque usage.

Recommandations

À la lumière des informations recueillies, le pharmacien semble bien positionné pour recommander l'utilisation de l'Aerobika^{MD} auprès des patients atteints de la MPOC et ayant de la difficulté à expectorer. Les patients atteints de bronchiectasie sont également une population cible. Cette recommandation gagnerait néanmoins à être faite conjointement avec l'équipe multidisciplinaire en réadaptation respiratoire (pneumologue, inhalothérapeute, thérapeutes en réadaptation physique) afin d'assurer un suivi de la fonction respiratoire et une prise en charge continue de la thérapie respiratoire.

Les caractéristiques en lien avec la facilité d'utilisation, le nettoyage de l'appareil, l'expérience et les études appuyant l'utilisation des appareils dans différents contextes devraient donc guider le choix d'appareil ainsi que la pertinence d'un traitement à PEP en général. Les manipulations de l'appareil Aerobika^{MD} nécessitent tout de même un niveau de capacité cognitive qui rendrait l'utilisation de l'appareil chez certaines personnes âgées potentiellement inappropriée. Il demande un effort significatif en ce qui concerne la respiration; cet effort n'est pas à la portée de tous les patients. À cela s'ajoutent également des considérations économiques; l'Aerobika^{MD} coûte environ 90 \$ aux patients.

Somme toute, l'Aerobika^{MD} est un dispositif à envisager dans l'arsenal thérapeutique de certains patients ayant des exacerbations fréquentes de la MPOC et des sécrétions respiratoires abondantes ainsi que chez les patients présentant une bronchiectasie. ■

Références

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

1. **Burudpakdee, C., Seetasith, A., Dunne, P. et al. A Real-World Study of 30-Day Exacerbation Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients Managed with Aerobika^{MD} OPEP. *Pulm Ther* 2017; 3: 163-171.**
2. **Khoudigian-Sinani S, Kowal S, Suggett JA, et Coppolo DP. Cost-effectiveness of the Aerobika^{MD} oscillating positive expiratory pressure device in the management of COPD exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017; 12, 3065-3073.**
3. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et coll. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Respirology.* 2017;22(3):575-601.
4. Aerobika^{MD} Device. Trudell Medical International (Site officiel Aerobika^{MD}). <https://www.trudellmed.com/aerobika>. Consulté le 7 mars 2018.
5. **Nicolson C, Lee A. Oscillating Positive Expiratory Pressure (PEP) therapy. *Bronchiectasis toolbox.* <http://bronchiectasis.com.au/physiotherapy/techniques/oscillating-positive-expiratory-pressure-therapy>. Consulté le 7 mars 2018.**
6. TheraPEP Pep Therapy system. Smiths Medical (site officiel du fabricant). <https://www.smiths-medical.com/products/respiratory/bronchial-hygiene/therapep-pep-therapy-system>. Consulté le 10 octobre 2018.
7. What is Aerosure Medic. Actegy Health (site officiel du fabricant). <http://www.aerosure.ca/aerosure-products>. Consulté le 7 mars 2018.
8. Svenningsen S, Paulin G, Wheatley A, Pike D, Suggett J, McCormack D, Parraga G. Oscillating positive expiratory pressure (oPEP) therapy in chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis. *Eur Respir J.* 2014;44(Suppl 58): P3679.
9. Shoemark A, Ozerovitch L, Wilson R. Aetiology in adult patients with bronchiectasis. *Respir Med.* 2007 Jun;101(6):1163-70. Epub 2007 Jan 12.
10. Barker AF. Clinical manifestations and diagnosis of bronchiectasis in adults. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. Disponible : <http://www.uptodate.com>. Consulté le 7 Mars 2018.
11. Katkin JP. Cystic fibrosis: Genetics and pathogenesis. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. Disponible : <http://www.uptodate.com>. Consulté le 7 Mars 2018.
12. Manor E, Gur M, Geffen Y, Bentur L. Cleaning and infection control of airway clearance devices used by CF patients. *Chronic Respiratory Disease.* 2017;14(4):370-376. doi:10.1177/1479972317707652.
13. Aerobika^{MD}, Oscillating Positive Expiratory Pressure Therapy System (Manuel d'instructions). Trudell Medical International. 2013. https://www.trudellmed.com/sites/default/files/2017-10/o pep_ifu.pdf. Consulté le 7 mars 2018.
14. **Nicolson C, Lee A. Huffing – The Forced Expiration Technique (FET). *Bronchiectasis toolbox.* <http://bronchiectasis.com.au/physiotherapy/techniques/forced-expiration-technique>. Consulté le 7 mars 2018.**
15. Svenningsen S, Paulin GA, Sheikh K, Guo F, Hasany A, Kirby M, Rezai RE, McCormack DG, Parraga G. Oscillatory Positive Expiratory Pressure in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *COPD.* 2016;13(1):66-74.

4. Parmi les indications suivantes, pour lesquelles l'Aerobika^{MD} a-t-il été étudié ?

- L'asthme et la MPOC.
- La MPOC et la bronchiectasie.
- L'asthme, la MPOC et la bronchiectasie.
- La MPOC et la fibrose kystique.

5. Lequel des énoncés est vrai ?

- L'Aerobika^{MD} doit être utilisé à raison de deux fois par jour durant les périodes où les sécrétions respiratoires sont plus abondantes qu'à l'habitude.
- Selon le manufacturier, il faut nettoyer l'Aerobika^{MD} une fois par semaine pour diminuer le risque d'infection.
- La sinusite et les chirurgies faciales récentes font partie des contre-indications de l'Aerobika^{MD}.
- Il faut éviter de faire appel aux muscles de l'abdomen pour une technique de toux efficace. Il suffit de bien utiliser les muscles intercostaux.

6. Il existe plusieurs études de comparaison directe d'efficacité pour les différents appareils à pression expiratoire positive.

- Vrai.
- Faux.

7. Parmi les caractérisations suivantes, laquelle est vraie concernant l'étude coût-efficacité de l'Aerobika^{MD} présentée dans l'article ?

- Facilement généralisable.
- Basées sur plusieurs études d'efficacité.
- Démontre une diminution des récurrences des exacerbations dans les 30 jours suivant la délivrance de l'appareil après une admission à l'hôpital ou une hospitalisation.

Texte rédigé par **Yousif Al-Ali**, Pharm. D., étudiant en médecine, Université de Montréal, et **Van Anh Sylvie Tran**, Pharm. D., candidate à la maîtrise en pharmacothérapie avancée, Université de Montréal.

Révision : Maud Bélanger, M. D., chirurgienne ayant une pratique spécialisée en réassignation de genre, Centre métropolitain de chirurgie, Montréal.

Les auteurs tiennent à remercier Véronique Bourget et Maude-Gabrielle Boivin-Boucher pour leur contribution à cet article.

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

Texte original soumis le 3 septembre 2018.

Texte final remis le 1^{er} octobre 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**

Pharmacothérapie pour l'incongruence de genre

Résumé

Plusieurs sujets considérés comme tabous sont peu abordés dans la pratique de la pharmacie communautaire. Depuis quelques années, la visibilité des personnes transgenres augmente. En tant qu'agents de première ligne dans le système de santé québécois, les pharmaciens se doivent d'être bien outillés pour offrir un service de

QUESTIONS DE



Objectifs d'apprentissage

1. Soutenir la clientèle transgenre.
2. Conseiller la clientèle transgenre sur la pharmacothérapie pour l'incongruence de genre, en collaboration avec l'équipe traitante.
3. Effectuer le suivi des effets indésirables des médicaments utilisés dans l'incongruence de genre.



Cas clinique 1/4

Jean Dubois, homme biologique de 41 ans, se présente à votre pharmacie avec une prescription de 17 β -estradiol 2 mg PO DIE. Ayant récemment reçu un diagnostic de dysphorie de genre après plusieurs années d'évaluation psychologique et psychiatrique, la patiente vous apprend qu'elle est très heureuse d'enfin pouvoir amorcer sa transition physique et qu'elle désire commencer son traitement le plus tôt possible afin d'obtenir le corps qu'elle désire. Elle vous mentionne aussi qu'elle aimerait changer son prénom au dossier, optant pour celui de Jeanne, en raison de son malaise à se faire appeler « Jean ». À son dossier, il est inscrit qu'elle fume en moyenne un paquet de cigarettes par jour et qu'elle n'est pas prête à commencer un traitement de remplacement nicotinique. Le seul médicament au dossier est la venlafaxine XR à la dose de 225 mg PO DIE, indiquée pour une dépression. Que faites-vous et comment allez-vous la conseiller ?

qualité à cette population souvent marginalisée. Cet article aborde les traitements pharmacologiques, les changements physiques, les suivis, les cibles thérapeutiques et les complications associées à un plan de traitement pour l'incongruence de genre. Les procédures chirurgicales seront aussi abordées.

Introduction

Étant donné que les patients transgenres augmentent en nombre dans les pharmacies communautaires, il est important que les pharmaciens soient au courant des soins pharmacologiques, médicaux et chirurgicaux disponibles. Le but ultime est de laisser place à l'établissement de relations de confiance avec cette clientèle souvent délaissée, et de privilégier une connaissance plus approfondie de leurs traitements et situations complexes.

Une personne transgenre possède une identité de genre qui ne correspond pas à son sexe d'assignation à la naissance¹. Une personne cisgenre, ou non transgenre, possède une identité de genre qui concorde avec son sexe d'assignation à la naissance¹. Selon certaines études, la prévalence de la population adulte transgenre serait de 0,3 % à 0,6 %²⁻⁵. Selon une échelle mondiale, 25 millions d'individus seraient transgenres^{2,3,6}. L'Endocrine Society a mis à jour, en 2017, ses lignes directrices sur le traitement des personnes avec dysphorie de genre/incongruence de genre (la dernière version datant de 2009)¹. Cet outil précieux pour le clinicien peut être consulté en ligne sur le site Web de l'Endocrine Society, dans la section « Clinical Practice Guidelines » (www.endocrine.org).

Physiologie

Les résultats d'études issues de diverses disciplines, telles que la biomédecine, la génétique, l'endocrinologie et la neuroanatomie, soutiennent l'idée que l'identité de genre résulte d'une interaction complexe de facteurs biologiques, environnementaux

et culturels^{1,4,7,8}. Bien qu'aucun gène spécifique n'ait pu être associé à l'« incongruence » entre le genre expérimenté et le genre biologique^{1,9-13}, plusieurs études proposent une héritabilité^{1,14,15}. Une étude de Heylens et coll. a démontré une corrélation de 39,1 % pour la non-conformité au genre (basée sur les critères du DSM-4) chez 23 paires de jumeaux monozygotes, alors qu'aucun lien n'a pu être observé chez 21 paires de jumeaux de même sexe dizygote ou de sexe opposé^{1,15}. En ajout à cela, les conclusions de certaines études suggèrent que la neuroanatomie cérébrale des personnes présentant une non-conformité au genre diffère de celle des cisgenres^{1,16}.

Aspect psychologique

Le développement de l'identité face au genre provient de l'interaction complexe entre de nombreux paramètres biologiques, environnementaux et culturels^{1,4,7,8}. L'incongruence entre le genre expérimenté et le genre biologique, étant une finalité possible de cette interaction multifactorielle, s'accompagne parfois d'une détresse psychologique et/ou d'un inconfort pouvant affecter la santé mentale¹. Bien que certaines des personnes concernées n'expérimentent pas de dysphorie face à cette incongruence, la dysphorie de genre, lorsqu'elle se présente, doit être diagnostiquée selon les critères du DSM-5 par un professionnel de la santé habilité à le faire¹. Une évaluation approfondie de l'état psychologique/psychiatrique du patient est primordiale afin d'éliminer les facteurs confondants pouvant mener à un diagnostic erroné¹. Une diminution des symptômes subjectifs de dysphorie de genre et de malaise en lien avec le corps, et une diminution des symptômes dépressifs sont observées chez les transgenres lors du recours à l'hormonothérapie^{1,17}. Il semblerait que l'intensité des symptômes subjectifs de la dysphorie de genre diminue avec l'atteinte d'un corps ressemblant davantage au genre désiré^{1,17}. L'aspect psychologique étant un facteur significatif, une approche multidisciplinaire est nécessaire pour offrir une assistance adéquate avant, pendant et après le processus d'affirmation de genre afin de prodiguer des soins concertés et de qualité¹.

Traitement pharmacologique

Pharmacothérapie chez l'homme transgenre (femme vers homme)

Principes généraux

La testostérone est l'agent principalement utilisé pour amorcer le processus de masculinisation. Ce traitement se compare à celui utilisé pour l'hypogonadisme chez l'homme, consistant en une thérapie androgénique^{1,18-25}. Spécifiquement chez les hommes transgenres, le traitement par testostérone se traduit par une diminution temporaire ou permanente de la fertilité, une voix plus grave, une clitoromégalie et,

normalement, un arrêt des menstruations^{1,26}. Le traitement par testostérone seul peut être suffisant pour induire l'arrêt des menstruations. Cependant, de hautes doses peuvent être nécessaires pour y arriver. Un traitement adjuvant, tel qu'un agent progestatif, un analogue de la GnRH ou une ablation de l'utérus, peut également être envisagé^{1,27}. Les analogues de la GnRH (LH-RH) ou l'acétate de médroxyprogestérone en dépôt peuvent être utilisés avant le début du traitement par testostérone pour arrêter les menstruations et/ou abaisser le niveau d'œstrogènes à celui de l'homme biologique¹.

Cibles thérapeutiques

Le but du traitement consiste à réduire les caractéristiques sexuelles du genre assigné à la naissance et d'induire celles du genre désiré^{1,28}. Ainsi, la cible thérapeutique est l'atteinte des concentrations sériques de testostérone considérées physiologiquement comme normales chez l'homme biologique, soit 320-1000 ng/dL (10,4-33 nmol/L)^{1,29}.

Quelle voie d'administration choisir ?

De nombreuses formulations de testostérone avec diverses voies d'administration sont disponibles sur le marché (**tableau 1**)^{1,28} : injections intramusculaires, gel, timbres transdermiques et comprimés oraux. Chacune des formulations a des avantages et des désavantages pouvant orienter le choix de traitement en fonction des caractéristiques et des besoins du patient.

La testostérone intramusculaire est la plus utilisée, à des doses similaires pour le traitement de l'hypogonadisme chez l'homme, étant donné sa rapidité d'atteinte des concentrations désirées^{1,18,28}. C'est pour cette dernière raison qu'elle est un choix de première intention. Les injections se donnent toutes les semaines ou toutes les deux semaines, selon la réponse au traitement et les effets indésirables observés^{1,18,28}. Des effets de pics et de creux peuvent se manifester davantage avec cette formulation. Ils se traduisent par une instabilité émotionnelle et/ou un virilisme (indiquant une haute dose de testostérone)^{19,30,31}. L'administration toutes les semaines permettrait de limiter ces effets^{19,31-33}. De plus, les formulations intramusculaires peuvent entraîner des réactions au site d'injection^{34,35}. Le faible coût de la formulation injectable représente un avantage. Par contre, il faut prendre en considération les dépenses engendrées par les visites médicales pour les injections si le patient ne peut le faire lui-même^{34,35}.

Pour ce qui est de la forme orale (Andriol^{MD}, undécanoate de testostérone), celle-ci assurerait des taux sériques plus stables mais aussi plus faibles de testostérone. Pour cette raison, l'aménorrhée est difficilement atteinte en monothérapie^{19,36,37}. De plus,

Voie d'administration	Formulations	Doses			Particularités
		Pré-ovariectomie	Post-ovariectomie	De maintien (suivant 2 années sous traitement)	
Intramusculaire ¹	Cypionate de testostérone (Depo-testosterone ^{MD}) Énanthate de testostérone (Delatestryl ^{MD}) Propionate, phénylpropionate, isocaproate, décanoate de testostérone (Sustanon ^{MD}) ³	Dose de départ : 25-150 mg Q1sem ou 50-80 mg Q2sem Titrer la dose jusqu'à l'atteinte d'un taux sérique de testostérone situé dans l'intervalle normal chez l'homme biologique ou apparition des changements physiques (dose variant entre 50 et 150 mg Q1sem ou 100-200 mg Q2sem)	Dose généralement diminuée de ≥ 50 %	Dose minimale efficace ⁴	Avantages : ■ Délai d'apparition des changements masculinisants plus rapide ■ Atteinte de la concentration sérique de testostérone plus rapide ■ Moins dispendieux que les formulations de gel ou timbre ■ Administrations moins fréquentes Désavantages : ■ Effet de pic et de creux (fluctuation de la concentration causant une instabilité émotionnelle) ■ Nécessite des injections ■ Plus de risques de problèmes associés à l'injection; erreur du patient, infection, partage des aiguilles, etc.
Topique (gel)	Cristaux de testostérone dissous dans un gel (AngroGel ^{MD} 1 % ² , Testim ^{MD} 1 %)	2,5-10 g DIE Débuter à 2,5g DIE si présence de comorbidités	Dose peut être diminuée de ≥ 50 %	Dose minimale efficace ⁴	Avantages : ■ La dose quotidienne reçue est plus stable vs l'injection IM (moins de pic et de creux) ■ Application plus facile ■ Bonne tolérance ■ Ajustement des doses plus facile Désavantages : ■ Délai d'apparition des changements masculinisants plus long ■ Plus dispendieux que la forme IM ■ Irritation locale possible ■ Odeur désagréable possible ■ Risque d'exposition chez autrui par contact peau à peau
Transdermique (timbre)	Cristaux de testostérone dissous dans un gel (Androderm ^{MD} , Testoderm ^{MD})	2,5-7,5 mg/24h DIE (1-2 timbres DIE) Débuter à 2,5 mg DIE si présence de comorbidités	Dose peut être diminuée de ≥ 50 %	Dose minimale efficace ⁴	Avantages : ■ La dose quotidienne reçue est plus stable vs l'injection IM (moins de pics et de creux) ■ Application plus facile Désavantages : ■ Délai d'apparition des changements masculinisants plus long ■ Plus dispendieux que la forme IM ■ Irritation locale possible ■ Concentration sérique de testostérone plus faible
Sublinguale	Testostérone bioidentique (Striant ^{MD}) ³	30 mg Q12h	Dose peut être diminuée de ≥ 50 %	Dose minimale efficace ⁴	Avantages : ■ Taux sérique plus stable vs injection IM Désavantages : ■ Irritation des gencives ■ Altération du goût ■ Maux de tête
Oral	Undécanoate de testostérone (Andriol ^{MD})	160-240 mg/jour (en doses divisées – capsule de 40 mg)	Dose peut être diminuée de ≥ 50 %	Dose minimale efficace ⁴	Avantages : ■ Taux sérique plus stable vs injection IM Désavantages : ■ Premier passage hépatique ■ Nécessite des dosages fréquents ■ Risque d'hépatotoxicité ■ Effets gastro-intestinaux ■ Pourrait avoir un effet neutre sur les menstruations

1. Formulation de testostérone la plus utilisée. 2. Chaque pression de la pompe d'AndroGel^{MD} 1 % fournit 1,25 g de gel contenant 12,5mg de testostérone. La dose de départ recommandée est de 5 g. Appliquer le matin sur peau propre et sèche, aux épaules, sur le haut des bras ou à l'abdomen. Laisser sécher avant de s'habiller. Bien laver les mains. Il est recommandé d'attendre 5-6 heures avant la baignade ou la douche après application du produit. 3. Non commercialisé au Canada. 4. Pour maintenir un taux sérique de testostérone correspondant approximativement à la médiane de l'intervalle normal chez l'homme biologique (300-1000 ng/dL).

cette dernière augmente le risque d'hépatotoxicité, ce qui explique pourquoi l'undécanoate de testostérone n'est pas disponible aux États-Unis^{19,34}.

Les voies transdermiques présentent, quant à elles, une meilleure pharmacocinétique. En effet, elles permettent d'obtenir un taux sérique de testostérone plus stable par rapport à la forme intramusculaire. Par contre, l'atteinte de concentrations sériques élevées peut être retardée par rapport à la voie intramusculaire et, par conséquent, les changements physiques peuvent s'avérer moins apparents^{19,36,38}. Cela peut constituer un échec pour la personne transgenre et enclencher un stress psychologique supplémentaire. Les timbres transdermiques peuvent causer de l'irritation locale chez jusqu'à 66 % des patients, un effet indésirable souvent non apprécié et peu tolérable^{34,35}. En ce qui a trait à la forme topique en gel, elle cause moins d'irritation (5 %-6 %) que les timbres transdermiques^{34,35,38}. Elle permet aussi l'atteinte d'un taux sérique de testostérone plus élevé, comparativement aux timbres transdermiques^{34,38}. Toutefois, la testostérone sous forme de gel topique procure une odeur désagréable et un risque d'exposition secondaire aux proches du patient, car elle est administrée au niveau des épaules et de l'avant-bras^{34,35,39}. Il est reconnu que, lorsque la région affectée est sèche après application, il n'y a pas de danger d'exposition secondaire par contact peau à peau. Nonobstant « l'absence » de risque, il faut être prudent, car une exposition chez les enfants peut avoir de graves conséquences sur leur développement normal^{34,35,39}.

Efficacité

D'une part, un suivi des niveaux sériques de testostérone et de l'hormone lutéinisante (LH) permet d'orienter le professionnel de la santé vers les doses à prescrire. Le niveau de testostérone doit se retrouver dans l'intervalle normal chez l'homme biologique, et l'hormone lutéinisante doit être inhibée afin de considérer que le traitement est à dose optimale^{18,28}. D'autre part, l'observation des changements physiques chez l'homme transgenre permet d'évaluer l'efficacité du traitement hormonal¹. Évidemment, le traitement hormonal de testostérone doit être poursuivi à vie dans l'optique de préserver les changements physiques^{1,18,19,28}.

Ajustement des doses

Les doses administrées varient de manière interindividuelle, selon la réponse de chaque individu au traitement, pour permettre d'atteindre l'intervalle normal chez l'homme biologique, soit 320 à 1000 ng/dL (à titre de référence, chez les femmes, l'intervalle est de 20 à 80 ng/dL)¹. L'intervalle des taux sériques de testostérone étant large, la valeur cible ainsi que la dose du traitement pharmacologique seront

II Chronologie des changements physiques de la thérapie masculinisante chez les hommes transgenres^{1,43-46}

Début	Maximum	Effet masculinisant	Réversible/ Irréversible	Information supplémentaire
1-6 mois	1-2 ans	Acné/peau huileuse	Réversible	Augmentation de l'activité des glandes sébacées chez 40 % des personnes femmes à hommes (FAH).
	2-5 ans	Redistribution de la graisse corporelle	Réversible	La masse graisseuse se répartit des hanches à l'abdomen avec diminution générale de la graisse sous-cutanée. À noter qu'il n'y a pas de diminution de la taille de la poitrine, mais qu'il y a bien diminution de l'activité des glandes.
	—	Arrêt des menstruations	Possiblement irréversible	Il existe des données notant des ovulations malgré un traitement sous testostérone durant plusieurs années. * Diagnostique et traitement de ménorragie par un gynécologue.
	1-2 ans	Augmentation en taille du clitoris	Irréversible	Chez tous les patients, mais le niveau de croissance varie de manière interindividuelle; chez 5 % à 8 % des personnes FAH, la pénétration vaginale sera possible en raison d'une augmentation suffisante de la taille du clitoris.
	1-2 ans	Atrophie vaginale	Possiblement irréversible	Changements polykystiques observés chez plusieurs personnes FAH. Les changements permanents dans les ovaires peuvent avoir des conséquences pour l'ovulation et la fertilité.
	—	Libido	Réversible	La majorité des personnes FAH remarquent une augmentation de la libido.
6-12 mois	—	Perte de cheveux au niveau du cuir chevelu	Irréversible	Antécédent familial de calvitie. *Prévention et traitement recommandés comme pour l'homme biologique.
	2-5 ans	Augmentation de la masse musculaire	Réversible	—
	1-2 ans	Voix grave	Irréversible	Prend 6 à 10 semaines, peut prendre jusqu'à 1 année.
	4-5 ans	Pousse des poils sur le visage et le corps	Irréversible	La croissance des poils typique chez les hommes biologiques; au dessus de la lèvre supérieure, menton et joues. Le niveau de croissance attendu est souvent similaire à celui des membres masculins de la famille, incluant les antécédents de calvitie. La pilosité sur la poitrine et les membres apparaît durant la 1 ^{re} année, tandis que les poils du visage poussent plus lentement et leur croissance peut prendre 1 à 4 années avant d'être complète.

déterminées selon les attributs physiques masculinisants désirés (voix grave, pousse des poils, silhouette masculine, arrêt des menstruations, etc.)^{1,18,34,40}. L'ajustement des doses se fait généralement selon les dosages établis toutes les deux semaines²⁸.

Une réduction de la dose de testostérone devrait être envisagée suivant une ovariectomie (**tableau I**)^{18,19,28}. Cependant, la cible thérapeutique demeure

inchangée, soit l'atteinte de concentrations sériques de testostérone de 320 à 1000 ng/dL (10,4-33 nmol/L)^{18,28}. De plus, la prise de substances illicites, telles que des stéroïdes anabolisants, en concomitance avec un traitement hormonal de testostérone, devra mener à un ajustement de la thérapie²⁸.

Certains patients peuvent demander une augmentation de dose de testostérone afin d'obtenir des effets de masculinisation plus rapidement. Il est alors primordial d'expliquer les risques associés à des doses supraphysiologiques. De plus, il est important de mentionner qu'une dose trop élevée occasionnerait même l'effet contraire désiré et pourrait ralentir le processus de masculinisation. Ce phénomène s'explique par la conversion de la testostérone en œstrogène par l'enzyme aromatase dans le corps^{28,41}.

Quand avoir recours à la progestérone

L'arrêt des menstruations survient généralement au cours des six premiers mois suivant le début du traitement sous testostérone^{1,42-45}. Cependant, si les menstruations persistent, l'acétate de médroxyprogestérone en dépôt (Depo-Provera^{MD}) peut être envisagé pour une courte période^{1,27,28}. Les progestatifs sont efficaces pour diminuer les concentrations d'œstrogènes sériques et engendrer l'aménorrhée³⁴. Toutefois, chez les patients optant pour les formes transdermiques de testostérone, la progestérone devrait être débutée dès l'instauration du traitement hormonal afin d'aider à précipiter l'arrêt des menstruations^{18,28,46}.

L'acétate de médroxyprogestérone en dépôt est administré à une dose de 150 mg tous les trois mois et il est poursuivi jusqu'à trois à six mois de traitement sous testostérone³⁴.

Changements physiques

Les changements physiques représentent le principal indicateur d'efficacité du traitement pour le patient. Il est alors important que celui-ci ait une connaissance appropriée de la chronologie d'apparition de ces changements afin d'ajuster ses attentes en conséquence. La majorité des changements physiques apparaissent durant les premiers un à six mois sous testostérone (**tableau II**)^{1,42-45}. Évidemment, ce tableau est à titre de référence et présente des estimations basées sur des observations cliniques. Il est à noter que les changements varient de manière interindividuelle et peuvent être subtils¹. Cette information est primordiale à transmettre à la personne traitée afin de limiter le recours à des procédures chirurgicales de façon précipitée. Ainsi, il est important que le patient ait des attentes réalistes pour éviter toute forme

de déception et d'interventions chirurgicales/cosmétiques pouvant s'avérer non nécessaires¹.

Effets indésirables

Il est important de mentionner au patient les effets indésirables que peut occasionner le traitement hormonal sous testostérone. Parmi ceux-ci, on trouve l'infertilité, l'acné, une instabilité émotionnelle, un changement de comportement, une augmentation marquée de la libido, une rétention sodique et hydrique, une dégradation du risque cardiovasculaire, une augmentation du risque de développer un syndrome des ovaires polykystiques, une augmentation de l'érythropoïèse, une dégradation du bilan lipidique, une élévation des enzymes hépatiques (AST/ALT), de l'obésité et une augmentation de l'agressivité et de l'apnée du sommeil^{1,18,19,28}. Outre les effets indésirables, l'usage de la testostérone apporterait un bénéfice quant à la protection contre l'ostéoporose^{1,47-49}.

Infertilité liée aux traitements hormonaux et chirurgicaux : les traitements hormonaux et chirurgicaux auront un impact sur la capacité du patient à procréer, quoique l'effet d'un traitement prolongé avec la testostérone exogène sur la fonction ovarienne soit incertain¹. Il est important de s'assurer que ce dernier a pris connaissance de ce risque avant l'instauration du traitement. Actuellement, il est possible de préserver la fertilité pour l'homme transgenre, et ce, par deux moyens : la conservation des cellules reproductrices (ovocytes) ou la conservation embryonnaire^{1,28,50}. La conservation embryonnaire s'avère la plus populaire et procure un meilleur taux de succès²⁸. La conservation du tissu ovarien est une nouvelle méthode encore peu connue qui semblerait être une option prometteuse^{28,51}.

Risques cardiovasculaires : la testostérone peut augmenter le risque cardiovasculaire en causant une élévation de l'hématocrite, en augmentant l'homocystéine sérique et en augmentant le risque athérosclérotique^{34,52}. Par ailleurs, elle peut occasionner un gain de poids et ainsi affecter le bilan lipidique, augmenter la tension artérielle et diminuer la sensibilité à l'insuline^{34,52}. L'ensemble de ces facteurs peut prédisposer davantage à la survenue d'un événement thromboembolique.

Malgré les connaissances en lien avec le risque cardiovasculaire lors du traitement par testostérone, plusieurs données semblent contradictoires. Une étude randomisée⁸⁹, non contrôlée, menée sur des hommes transgenres n'a démontré aucune résistance à l'insuline après un an sous décanoate de testostérone. D'ailleurs, aucune étude n'a démontré une augmentation de la mortalité ni de la morbidité cardiovasculaire chez les

hommes transgenres sous traitement par testostérone. Une méta-analyse récente ayant évalué 16 études incluant 651 hommes transgenres n'a révélé aucune augmentation significative des risques cardiovasculaires liés aux hormones utilisées pour le traitement du trouble de la sexualité (hormonosubstitution)^{34,54}. Par contre, les résultats des bilans lipidiques d'hommes transgenres témoignent d'une diminution des HDL, une augmentation des triglycérides et une élévation de la tension artérielle systolique de 1,74 mmHg^{34,54}. Une autre méta-analyse évaluant 19 études randomisées menée sur des hommes (non transgenres) sous traitement de remplacement de testostérone n'a pas démontré une augmentation de l'incidence des événements cardiovasculaires^{1,55}. En raison d'un manque d'études cliniques randomisées sur les traitements par testostérone à vie chez les hommes transgenres, les chercheurs recommandent un suivi à long terme, puisque le risque athérosclérotique est présent^{1,54,56}.

Syndrome des ovaires polykystiques et cancer : quelques études ont établi un lien entre le syndrome des ovaires polykystiques et l'hyperandrogénie durant le traitement par hormonosubstitution chez les hommes transgenres^{1,28,57-59}. L'hypersécrétion d'androgènes est un signe associé au diagnostic des ovaires polykystiques²⁸. Bien que ce problème n'affecte pas tous les patients et que d'autres études n'aient pas confirmé cette association^{1,60}, il est recommandé de faire un suivi et d'être prudent, puisque le syndrome des ovaires polykystiques est un facteur de risque du cancer de l'endomètre^{20,28}. Certains patients opteront pour une ovariectomie dans les 18 à 24 mois suivant le début du traitement hormonal par testostérone^{34,61}. Malgré le manque de données concernant le risque de cancer de l'endomètre associé à l'hormonosubstitution, l'hystérectomie totale est une procédure chirurgicale à envisager pour diminuer le risque de cancer^{1,62}.

Pour ceux qui n'optent pas pour l'ovariectomie, un examen annuel réalisé par un gynécologue spécialisé dans le suivi des patients transgenres est recommandé par la Société d'endocrinologie, puisque le traitement sous testostérone s'étire à long terme^{1,34}.

Ostéoporose : en dépit des risques associés au traitement masculinisant, l'usage de la testostérone montre un bénéfice, soit la prévention de l'ostéoporose^{1,18}. Une augmentation de la densité minérale osseuse (DMO) a été observée dans une étude menée chez les femmes vers hommes prenant de la testostérone pendant deux ans^{28,47}. Cet effet positif demeure, malgré la diminution de l'œstradiol sérique de 48 %, ce qui est comparable à la diminution observée chez la femme ménopausée^{28,47}. Le maintien d'une DMO adéquate par la testostérone s'explique par sa conversion en œstradiol, orchestrée par l'enzyme aromatase^{1,47-49}.

Contre-indications

Plusieurs contre-indications doivent être prises en compte lors de l'instauration d'une thérapie hormonale à base de testostérone^{1,18,29,89}.

Contre-indications absolues :

- grossesse
- cancer du sein hormono-sensible
- cancer de l'endomètre actif

Contre-indications relatives :

- maladie cardiovasculaire
- trouble lipidique et complications cardiovasculaires
- maladie vasculaire cérébrale
- maladie thromboembolique
- obésité marquée
- diabète non maîtrisé
- hypertension non maîtrisée
- trouble de la coagulation
- maladie du foie active
- apnée obstructive du sommeil sévère
- polycythémie
- abus de substances
- antécédent de thromboembolie veineuse profonde

Surveillance de la thérapie

Le **tableau III** contient un plan de suivi standard pour les hommes transgenres sous thérapie masculinisante (testostérone, progestatifs, agonistes de la GnRH)¹. La surveillance permet d'éviter d'atteindre des taux sanguins de testostérone supraphysiologiques pouvant entraîner un risque accru d'effets indésirables^{1,25}. Le suivi médical doit être effectué tous les trois mois durant la première année pour l'ajustement des doses, selon la tolérance et l'efficacité¹. Par la suite, il peut avoir lieu tous les 6 à 12 mois¹.

Pharmacothérapie chez la femme transgenre (homme vers femme)

Principes généraux

Le traitement chez les femmes transgenres est plus complexe que celui appliqué aux hommes transgenres en raison de la plus grande variété d'options thérapeutiques disponibles¹. L'œstrogène représente la pierre angulaire du traitement de féminisation.



Suivi des personnes transgenres sous thérapie masculinisante; hommes transgenres¹

Avant le début du traitement	Tous les 3 mois pendant la première année de traitement	Tous les 6 à 12 mois suivant la première année de traitement	Autres suivis
Évaluation psychologique, si indiquée Bilan lipidique, fonction hépatique (AST/ALT), glycémie à jeun, FSC, tension artérielle, poids, DMO (si présence ostéoporose) Taux sérique de : testostérone, œstradiol, prolactine, hormone lutéinisante Test de grossesse (si relations sexuelles actuelles), dépistage du cancer du col utérin, dépistage de ITS Évaluation de l'apnée du sommeil	Examen physique, testostérone sérique (creux), œstradiol sérique (suivi à faire pendant 6 mois suivant l'arrêt des menstruations), fonction hépatique (AST/ALT), glycémie à jeun, bilan lipidique, FSC, poids et tension artérielle	FSC, glycémie à jeun, fonction hépatique (AST/ALT), bilan lipidique, tension artérielle, poids Dépistage du cancer du col utérin Mammographie si le patient n'a pas subi une mastectomie Testostérone sérique (creux) Taux sérique de l'hormone lutéinisante si absence de changements masculinisants Examen physique annuel (pelvien et poitrine)	Dépistage du cancer du col utérin, mammographie Échographie de l'endomètre tous les 2 ans (avant hystérectomie ou apparition de saignements suivant arrêt des menstruations – une biopsie peut être nécessaire) Suivi de la DMO durant les 2 années suivant l'ovariectomie, puis tous les 1-3 ans Échographie hépatique tous les 3-5 ans (dépistage de tumeurs hépatiques chez les patients sous testostérone orale)

FSC = formule sanguine complète ; DMO = densité minérale osseuse ; ITS = infections transmissibles sexuellement.

Cependant, puisque les doses physiologiques d'œstrogènes sont rarement suffisantes pour ramener les taux de testostérone à ceux d'une femme biologique, l'instauration d'un traitement adjuvant, tel qu'un antiandrogène ou un agoniste de la GnRH, en association avec l'œstrogène, est souvent requise^{7,20,22-24,61,63,64}. L'ajout d'un traitement adjuvant à l'œstrogène permet de réduire davantage les niveaux sériques de testostérone endogène et, ainsi, de potentialiser l'effet féminisant de l'œstrogène¹.

Cibles thérapeutiques

La cible thérapeutique de ces traitements est l'atteinte de concentrations sériques d'œstradiol et de testostérone normalement observées chez une femme biologique en



Cas clinique 2/4

D'une part, vous expliquez à la patiente que la thérapie prescrite pourrait être optimisée afin d'en assurer une plus grande efficacité et sécurité. Étant donné les facteurs de risque thrombotique que présente la patiente (âgée de plus de 40 ans et fumeuse), vous recommandez la voie transdermique plutôt que la voie orale pour l'administration de l'œstrogène en raison de son risque thromboembolique moindre, malgré son début d'action généralement plus lent. De plus, vous recommandez l'instauration d'un traitement adjuvant en combinaison à l'œstrogène car la majoration adéquate de la thérapie œstrogénique est rarement suffisante pour l'atteinte des cibles thérapeutiques. Vous proposez la spironolactone plutôt que la cyprotérone en raison de son coût moindre et le risque possible de tendances dépressives en début de traitement sous cyprotérone (rappelons que la patiente est présentement traitée pour une dépression). La patiente vous avoue être embêtée de devoir reporter le début de son traitement, mais accepte, grâce à vos bonnes explications, que vous envoyez une opinion au médecin traitant.

D'autre part, concernant son dossier-patient, vous lui expliquez que le nom légal doit être utilisé lors de la création du dossier patient et sur les ordonnances remplies par le médecin traitant. Cependant, une fois le processus de changement du nom, prénom et sexe est officialisé, le dossier pourra être modifié en conséquence. Entre-temps, vous l'avisez que son prénom désiré sera inscrit dans une note au dossier-patient, afin qu'il puisse être utilisé lors des futurs échanges. Vous lui demandez quel est le/les pronom(s) à utiliser lorsqu'on s'adresse à elle. La patiente est reconnaissante des efforts déployés et attendra votre suivi.

préménopause¹. Chez les femmes préménopausées et en bonne santé, les taux sériques normaux d'estradiol et de testostérone se situent respectivement entre 100 et 200 pg/mL et à moins de 55 ng/dL¹.

Quelle voie d'administration choisir ?

Il est possible de surveiller les taux sanguins d'estradiol suite à l'administration par voie orale, transdermique et intramusculaire¹. Cependant, les tests sanguins ne peuvent détecter les œstrogènes conjugués et synthétiques¹. Leur utilisation n'est donc pas recommandée et s'avère peu pratique¹. Le 17 β -estradiol sous forme orale (p. ex., Estrace^{MD}), transdermique (p. ex., Climara^{MD}) ou injectable (p. ex., Depo-estradiol^{MD} – non commercialisé au Canada) représente le traitement de choix¹. De nombreuses formulations d'œstrogènes avec diverses voies d'administration sont disponibles sur le marché (**tableau IV**).

La voie injectable peut occasionner des pics de concentration rendant le suivi des taux sériques d'estradiol plus difficile^{65,66}. Pour ce qui est des formulations orales, le

IV Thérapie œstrogénique chez les transgenres (femmes transgenres)^{1,18,78}

Voie d'administration	Formulations	Doses usuelles	Particularités
Orale	Estradiol (Estrace ^{MD} , Femtrace ^{MD} , Gynodiol ^{MD})	2-6 mg/j DIE	Avantages : ■ Améliore les caractéristiques physiques ■ Peu coûteuse ■ Facilité d'administration Désavantages : ■ Risque thromboembolique plus élevé que les autres voies d'administration
Transdermique	Timbre trans-dermique estradiol (Climara ^{MD} , Alora ^{MD} , Esclim ^{MD} , Estraderm ^{MD} , Fempatch ^{MD})	Remplacer aux 3-5 jours 0,025-0,2 mg/j	Avantages : ■ Facilité d'application ■ Risque thromboembolique inférieur Désavantages : ■ Réactions cutanées ■ Début d'action plus lent
Intramusculaire*	Valérate (Delestrogen ^{MD}) ou Cypionate (Depo-estradiol ^{MD}) d'estradiol	5-30 mg IM aux 2 semaines OU 2-10 mg IM par semaine	Avantages : ■ Dosage flexible ■ Taux plus élevés d'œstrogènes circulants Désavantages : ■ Nécessite une injection intramusculaire ■ Atteinte d'un état stable plus lent ■ Potentiel d'abus ou de surdose

* A noter que l'estradiol intramusculaire n'est pas commercialisé au Canada.

risque thromboembolique est plus élevé en raison du premier passage hépatique qui se traduirait par une augmentation des protéines thrombotiques¹.

Ajustement des doses

La dose d'œstrogène nécessaire pour le traitement des femmes transgenres est d'environ deux à trois fois les doses utilisées pour l'hormonothérapie chez les femmes ménopausées^{1,20}. La dose recommandée pour le 17β-estradiol par voie orale est de 2 à 6 mg/jour¹. La posologie recommandée pour le 17β-estradiol transdermique est de 0,025 à 0,2 mg/jour, ce qui équivaut à un changement de timbre tous les trois à cinq jours¹. Enfin, la posologie d'estradiol injectable par voie intramusculaire recommandée est de 5 à 30 mg toutes les deux semaines ou de 2 à 10 mg une fois par semaine¹. Les doses doivent être ajustées en fonction des taux sériques d'estradiol et de testostérone ainsi que des changements physiques observés^{1,19}.

Conseils aux patients et patientes

Homme transgenre et femme transgenre

- Renseigner sur l'indication du traitement et l'ajustement de dose attendu durant le traitement par hormonothérapie.
- Expliquer la posologie ainsi que la façon adéquate de prendre le médicament selon la forme pharmaceutique prescrite.
- Discuter de l'importance des suivis et des tests sanguins pour assurer une bonne efficacité et sécurité (éviter les doses supraphysiologiques).
- Conseiller sur les effets indésirables et l'importance d'en discuter (ajustement des doses en conséquence). Dire au patient quand il doit consulter, en insistant sur les signaux d'alarme (tels que les signes et les symptômes d'une thromboembolie).
- Discuter des attentes quant aux changements physiques et rappeler la chronologie d'apparition des changements.
- Mettre le dossier à jour (entre autres, le nom, le prénom et les pronoms désirés).
- Questionner le patient sur ses habitudes de vie (usage de substances illicites et statut tabagique). L'arrêt tabagique devrait être recommandé chez les fumeurs.

Contre-indications

La dysphorie de genre pouvant être fortement invalidante pour la personne transgenre, les bénéfices psychologiques d'instaurer un traitement féminisant peuvent l'emporter sur les risques potentiels à long terme. Ainsi, les contre-indications peuvent ne pas être absolues dans certaines situations particulières^{1,18,19}. Voici la liste des contre-indications^{1,19}:

- état psychiatrique instable affectant la capacité de procurer un consentement éclairé
- cancer hormono-dépendant
- maladie cardiovasculaire ischémique
- maladie vasculaire cérébrale
- antécédent de thrombose veineuse profonde (TVP) ou d'embolie pulmonaire (EP)
- hyperprolactinémie
- hypertriglycémie importante
- hypertension artérielle ou diabète non maîtrisé

Effets indésirables

Parmi les effets indésirables, les plus fréquents sont des céphalées, des douleurs abdominales, une sensibilité aux seins, une modification de la libido et de l'œdème^{1,19}.

V Pathologies pouvant être associées à un traitement hormonal féminisant (œstrogène)^{1,18,19}

Très haut risque	Risque modéré
■ Thromboembolie veineuse profonde (TVP) ■ Embolie pulmonaire (EP)	■ Macroprolactinome ■ Hypertriglycémie ■ Maladie coronarienne athérosclérotique (MCAS) ■ Cancer du sein ■ Cholélithiase ■ Maladie vasculaire athérosclérotique (MVAS)

De plus, la thérapie féminisante est associée à des risques à long terme (**tableau V**), tels qu'une prédisposition accrue aux thromboembolies veineuses profondes (TVP) et aux embolies pulmonaires (EP)^{1,19}.

Risque thrombotique : la thromboembolie veineuse (TEV) est une complication grave de l'œstrogénothérapie^{1,19,42,67,68}. Ainsi, pour les femmes transgenres présentant un risque thromboembolique élevé (âgées de plus de 40 ans, fumeuses, souffrant de diabète ou de maladie du foie), l'usage de la voie transdermique ou injectable est à privilégier^{1,19}. La cessation tabagique est fortement recommandée pour éviter les risques thromboemboliques et les complications cardiovasculaires¹⁹. De plus, le risque thromboembolique est reconnu comme étant dose-dépendant¹. Ainsi, chez une femme transgenre présentant un risque thrombotique élevé un choix acceptable serait l'administration d'une petite dose de 17β-estradiol transdermique, la formulation injectable n'étant pas commercialisée au Canada¹⁹.

Macroprolactinome : l'œstrogénothérapie est également associée à la croissance des cellules lactotropes hypophysaires. Des cas de prolactinome (tumeur bénigne de l'hypophyse causant une hypersécrétion de prolactine) ont été décrits à la suite d'une exposition à long terme à une thérapie œstrogénique^{1,69}. Jusqu'à 20 % des femmes transgenres traitées par des œstrogènes présentent une élévation des taux de prolactine^{1,43}. Dans la plupart des cas, les taux sériques de prolactine reviennent à la normale à la suite d'une réduction ou de l'arrêt de l'œstrogène ou de l'acétate de cyprotérone^{1,44,70,71}. Les cliniciens devraient mesurer les taux de prolactine en prétraitement, puis au moins une fois par année durant la période de transition et tous les deux ans par la suite¹. De plus, lors de la mesure des taux sériques de prolactine, il faut aussi considérer la prise de médicaments associés à une hyperprolactinémie, en particulier



Cas clinique 3/4

Le médecin traitant accepte votre opinion pour l'instauration d'un traitement oestrogénique par voie transdermique, soit l'Estradot^{MD} 25 mcg/jour deux fois par semaine, et d'un traitement adjuvant, la spironolactone à une dose de 25 mg PO die (à augmenter de 25 mg tous les sept jours selon la tolérance jusqu'à l'atteinte d'une dose de 100 mg PO die). Lors du conseil avec la patiente, vous lui expliquez la méthode d'administration du timbre ainsi que l'importance de la rotation des sites sur une zone propre, sèche et exempte d'irritation ou de lésion. L'application au niveau des fesses et du bas de l'abdomen est à privilégier, et l'application au niveau des zones poilues, exposées au soleil ou qui frottent sur les vêtements est à éviter. Finalement, vous discutez de l'importance des suivis et des prises de sang afin d'assurer que le traitement soit efficace et sécuritaire. Elle vous confirme avoir un test sanguin prévu dans trois mois.

Concernant la survenue des changements physiques, la majorité peut se faire voir dans les 6 premiers mois de traitement, mais leur effet maximal peut prendre plusieurs années à se développer. À titre d'exemple, la croissance des seins débute généralement après 3 à 6 mois de traitement et atteint son maximum après deux à trois ans. Il faut donc ajuster ses attentes en conséquence.

les antipsychotiques de première génération et quelques antipsychotiques de deuxième génération^{1,69}.

Cancer du sein et de la prostate : le dépistage périodique du cancer du sein et de la prostate devrait être inclus suivant les mêmes recommandations que chez les personnes non transgenres^{1,19}. En effet, il est suggéré que les femmes transgenres sans facteur de risque connu de cancer du sein suivent les mêmes lignes directrices de dépistage du cancer du sein que les femmes non transgenres^{1,19}. Le dépistage du cancer de la prostate devrait être individualisé selon les facteurs de risque présentés par la femme transgenre, tels qu'un antécédent familial^{1,19}.

Effet métabolique : une étude prospective menée sur des femmes transgenres a rapporté des changements favorables dans les paramètres lipidiques (C-HDL et C-LDL)^{1,72}. Cependant, une augmentation du poids, de la pression artérielle et des marqueurs de la résistance à l'insuline a aussi été observée^{1,72}. La plus grande cohorte de femmes transgenres (âge moyen de 41 ans, 10 ans de suivi en moyenne) n'a pas mis en évidence une augmentation de la mortalité cardiovasculaire malgré un taux de consommation de tabac d'environ 32 %^{1,67}. Ainsi, il existe peu de preuves permettant de déterminer si l'oestrogène confère un effet protecteur ou nuisible sur le métabolisme des lipides et du glucose chez les femmes transgenres^{1,54}. Par conséquent, tout

comme pour les personnes non transgenres, il est recommandé de faire un dépistage du diabète, de la dyslipidémie et de l'hypertension artérielle, conformément aux lignes directrices établies¹.

Fertilité : les individus transgenres qui envisagent la prise d'hormones sexuelles doivent être informés adéquatement quant aux effets potentiellement néfastes sur la fertilité, afin de prendre une décision éclairée¹.

Chez les femmes transgenres, lorsque l'œstrogène est instauré à une phase ultérieure de la puberté ou à l'âge adulte, la spermatogenèse est suffisante pour la cryoconservation du sperme¹. La spermatogenèse in vitro est actuellement à l'étude¹. La restauration de la spermatogenèse après la prise prolongée d'un œstrogène n'a pas été étudiée¹.

Thérapies adjuvantes à la thérapie œstrogénique

Malgré une majoration adéquate de la thérapie œstrogénique, l'instauration d'un traitement adjuvant (**tableau VI**) en association avec l'œstrogène est souvent requise et elle a lieu d'emblée en début de traitement pour atteindre les cibles thérapeutiques et satisfaire les attentes par rapport aux changements physiques de la femme transgenre traitée^{7,20,22-24,61,63,64}.

Les antiandrogènes se sont révélés efficaces pour réduire les taux de testostérone circulants et la croissance des poils typique des hommes, tels que les poils de la barbe¹.

La spironolactone est un diurétique épargneur de potassium utilisé en association avec l'œstrogène dans le cadre d'une thérapie féminisante pour son activité antiandrogénique¹. En effet, en inhibant directement la sécrétion de testostérone et en empêchant la liaison de l'androgène à son récepteur, la spironolactone réduit les taux sériques de testostérone^{20,23}. Elle aurait également une activité œstrogénique¹. La dose usuelle de spironolactone se situe entre 100 et 300 mg par jour en une seule prise¹. La spironolactone est l'un des antiandrogènes les plus couramment utilisés en raison de son faible coût et de sa facilité d'administration^{1,73}. Cependant, celle-ci est considérée comme moins efficace que les analogues de la GnRH et la cyprotérone dans les cas résistants ou avec des niveaux d'androgène élevés⁷³.

La cyprotérone (Androcur^{MD}) est un agent progestatif avec des propriétés antiandrogéniques dont l'utilité dans la thérapie féminisante réside dans son inhibition de la sécrétion de l'hormone lutéinisante (LH)^{1,22,63,74}. Cela entraîne une diminution de la production de testostérone par les testicules. Par conséquent, la cyprotérone réduit les taux sériques de testostérone^{1,22,63,74}. En Europe, la cyprotérone

VI Traitements adjuvants à la thérapie œstrogénique chez les transgenres (femmes transgenres)^{1,18,19}

Mécanisme d'action	Formulations	Doses usuelles	Particularités
Antiandrogène	Spironolactone (Aldactone ^{MD})	100-300 mg/jour prise DIE	Avantages : ■ Réduction des taux sériques de testostérone ■ Facilité d'administration ■ Coût moindre que celui des analogues de la GnRH et de la cyprotérone Désavantages : ■ Gynécomastie ■ Hyperkaliémie ■ Est considérée comme moins efficace que les analogues de la GnRH et la cyprotérone acétate dans les cas résistants ou avec des niveaux d'androgène élevés
	Cyprotérone acétate (Androcur ^{MD})	25-50 mg/jour prise BID-TID	Avantages : ■ Réduction des taux sériques de testostérone Désavantages : ■ Gynécomastie ■ Hépatotoxicité (bilan hépatique à surveiller) ■ Tendances dépressives en début de traitement
Agoniste de la GnRH	Leuprolide (Eligard ^{MD} , Lupron ^{MD})	Injection IM 3,75 mg 1 fois/mois OU 11,25 mg 1 fois/3 mois	Avantages : ■ Réduction des taux sériques de testostérone ■ Possibilité d'injection tous les 1 à 3 mois Désavantages : ■ Injection ■ Gynécomastie ■ Perte de la densité minérale osseuse
	Gosérelène (Zoladex ^{MD})	Injection SC 3,6 mg 1 fois/mois	
Inhibiteur de la 5- α -réductase	Finastéride (Proscar ^{MD})	2,5-5 mg/j p.o. prise DIE	Avantages : ■ Ralentit la progression de l'alopecie androgénétique Désavantages : ■ Ne réduit pas les taux sériques de testostérone ■ Provoque des effets indésirables (gynécomastie, œdème périphérique, hypotension orthostatique, risque de cancer de la prostate) ■ Peu d'études soutiennent son efficacité

est l'agent le plus largement utilisé¹. Néanmoins, cet agent n'est pas offert aux États-Unis en raison du risque de toxicité hépatique⁷³. La dose usuelle de cyprotérone se situe entre 25 à 50 mg par jour en deux à trois prises¹. Il est à noter que la cyprotérone est également utilisée comme progestatif dans le contraceptif oral combiné Diane-35^{MD} (éthinyloestradiol 35 mcg+cyprotérone 2 mg), mais à une dose moindre que celle requise chez les femmes transgenres.

En administration pulsée (effet physiologique), les agonistes de la GnRH augmentent la libération de FSH et de LH. Cependant, en administration continue, le maintien d'une concentration élevée de GnRH a pour effet d'inhiber la libération des gonadotrophines et, par conséquent, de réduire la libération des hormones sexuelles par les gonades^{1,18,19}. Chez 60 femmes transgenres, il a été rapporté par Dittrich et coll. que des doses mensuelles de goséréline, un agoniste de la GnRH, en association avec des œstrogènes, étaient efficaces pour réduire le taux de testostérone, avec une faible incidence d'effets indésirables^{1,72}. Il a aussi été démontré, au cours d'une étude rétrospective, que l'association de leuprolide, un agoniste GnRH, et de l'œstrogène transdermique est aussi efficace que l'association de cyprotérone (Androcur^{MD} - progestatif) et d'œstrogène transdermique^{1,75}.

Le finastéride (Proscar^{MD}), inhibiteur de la 5- α -réductase, peut permettre de ralentir le développement de la calvitie masculine en inhibant la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone¹⁹. Cependant, le finastéride ne réduit pas les taux de testostérone circulants et peut engendrer des effets indésirables, tels qu'une augmentation faible mais significative du risque de cancer de la prostate de haut grade^{1,76}. Peu d'études soutiennent l'utilisation de cet agent dans le cadre d'une féminisation pharmacologique^{34,77}. Pour ces raisons, l'usage de ce médicament est peu conseillé.

Quand avoir recours à la progestérone ?

La progestérone est parfois utilisée dans le traitement des femmes transgenres. En effet, certaines d'entre elles rapportent une augmentation de la croissance des seins, une meilleure humeur, ou une augmentation de la libido avec la prise de progestatifs^{1,19,78}. Cependant, aucune étude de haute qualité explorant le rôle des progestatifs dans les schémas hormonaux féminisants n'a été réalisée, de sorte que la question reste ouverte^{1,19,78}. Les données actuelles n'indiquent pas une augmentation du développement des seins chez les femmes transgenres avec les progestatifs. Cependant, il n'y a aucune preuve de l'absence d'un tel effet non plus. Faute de conclusions définitives, la nécessité de poursuivre des recherches pour clarifier cette question clinique importante est évidente¹.

VII Chronologie des changements physiques de la thérapie féminisante chez les femmes transgenres^{1,6,18,19,43,62,68,69}

Début	Maximum	Effet féminisant
1-3 mois	3-6 mois	■ Diminution des érections spontanées
	3-6 mois	■ Diminution de la libido
3-6 mois	2-3 ans	■ Redistribution de la graisse corporelle
	1-2 ans	■ Diminution de la masse musculaire et de la force
	Inconnu	■ Adoucissement de la peau et diminution de l'aspect huileux de la peau
	2-3 ans	■ Croissance des seins ■ Diminution du volume testiculaire
> 6 mois	> 3 ans	■ Diminution de la croissance des poils terminaux ■ Diminution de la production de sperme ■ Dysfonction sexuelle masculine

Changements physiques

Les changements physiques représentent le principal élément d'efficacité du traitement pour la patiente. Il est alors important que celle-ci ait une connaissance appropriée de la chronologie d'apparition de ces changements afin d'ajuster ses attentes en conséquence. La majorité des changements physiques devraient apparaître dans les premiers 3 à 12 mois de thérapie œstrogénique et antiandrogénique (**tableau VII**)^{1,18,19}. Il est important de noter que, malgré ce calendrier présentant la chronologie attendue des changements avec l'hormonothérapie, il y a une grande variabilité interindividuelle, comme chez les hommes transgenres^{1,18,19}. Finalement, après une longue période de traitement, la prostate ainsi que les testicules devraient s'atrophier^{1,18,19}.

Surveillance de la thérapie

Le **tableau VIII** contient un plan de suivi standard proposé par l'Endocrine Society pour les femmes transgenres sous thérapie féminisante (œstrogènes, agonistes de la GnRH ou antiandrogènes). Le principe de surveillance permet d'éviter des taux sanguins d'œstrogène supraphysiologiques pouvant entraîner un risque accru de maladie thromboembolique, de dysfonctionnement hépatique et d'hypertension artérielle¹.

VIII Suivi des personnes transgenres sous thérapie féminisante : une femme transgenre¹

Avant le début du traitement	Tous les 3 mois pendant la première année de traitement	Tous les 6 à 12 mois suivant la première année de traitement	Autre dépistage
Testostérone sérique^a, estradiol sérique^b, tension artérielle, poids, fonction hépatique (AST/ALT), DMO^c, bilan lipidique, glycémie à jeun, FSC, prolactine^d, PSA, électrolytes^e, marqueurs de la coagulation (si à risque de thrombose veineuse profonde)	Testostérone sérique^a, estradiol sérique^b, électrolytes^d, FSC, bilan lipidique, glycémie à jeun (en cas d'antécédents familiaux de diabète mellitus), fonction hépatique (AST/ALT), poids, tension artérielle	Testostérone sérique^a, estradiol sérique^b, électrolytes^d, prolactine^e, FSC, glycémie à jeun, fonction hépatique (AST/ALT), bilan lipidique, tension artérielle, poids	Mammographie, examen de la prostate (les recommandations sur le dépistage de routine du cancer – tout tissu – sont identiques à celles concernant les personnes non transgenres)

a. Les niveaux sériques de testostérone devraient être moins de 50 ng/dL¹¹.

b. L'estradiol sérique ne doit pas dépasser l'intervalle physiologique maximal : 100-200 pg/mL¹¹

c. DMO = densité minérale osseuse; envisager évaluation de la DMO au départ. Pour les changements de « hommes à femmes » (HAF) à faible risque, il est recommandé d'effectuer le dépistage de l'ostéoporose si âge ≥ 60 ans ou si mauvaise adhésion à l'hormonothérapie¹¹.

d. Il est recommandé de surveiller périodiquement les taux de prolactine chez les femmes transgenres traitées par estrogènes¹¹.

e. Pour les personnes HAF sous spironolactone, les électrolytes, particulièrement le potassium, doivent être surveillés tous les 3 mois la première année, et chaque année par la suite. La créatinine est à surveiller aussi¹¹.

Procédures chirurgicales

La Société d'endocrinologie recommande que les procédures chirurgicales n'aient lieu que si les attentes de l'individu sont comblées quant à l'efficacité de la thérapie hormonale et que si un désir constant de subir des changements chirurgicaux définitifs est présent¹. Cependant, pour les adolescents, quoique cette décision puisse être prise bien avant l'atteinte de l'âge adulte, la chirurgie n'est pas recommandée avant l'âge de 18 ans¹. Le **tableau IX** présente les conditions d'admissibilité pour une chirurgie d'affirmation de genre basées sur les normes de soins du World Professional Association for Transgender Health (WPATH)¹⁹.

Bien que ce ne soit pas un critère explicite, il est recommandé que ces patients aient également un suivi et des rendez-vous réguliers avec un professionnel de la santé ou de santé mentale^{1,19}.

Procédures chirurgicales chez l'homme transgenre

En majorité, les patients subiront une chirurgie de mastectomie en premier lieu⁷⁹. Ensuite, les chirurgies génitales telles que l'ovariectomie et l'hystérectomie seront

IX Conditions d'admissibilité pour une chirurgie d'affirmation du genre du WPATH¹⁹

1. Dysphorie de genre persistante et bien documentée
2. Capacité de donner un consentement éclairé (information nécessaire à la prise de décision et consentement au traitement)
3. Âge de la majorité requise dans le pays
4. Les problèmes mentaux ou médicaux doivent être raisonnablement maîtrisés si présents.
5. Une période de 12 mois continus sous hormonothérapie appropriée aux objectifs de genre du/de la patient(e) (à moins de présence d'une contre-indication pour la prise d'hormones)^a
6. 12 mois continus de vie dans le rôle du genre congruent avec l'identité de genre (expérience de vie réelle)^b

a. Ce critère ne s'applique pas à la chirurgie de mastectomie¹⁹.

b. Le critère noté ci-dessus pour certaines chirurgies génitales – 12 mois d'expérience de vie réelle dans le rôle de genre en congruence avec l'identité de genre – est basé sur un consensus clinique d'experts selon lequel cette expérience fournit l'opportunité au patient de s'ajuster socialement dans le rôle de genre désiré avant de subir une chirurgie irréversible.¹⁹

prises en considération^{1,19}. Selon les désirs des patients, il est également possible de faire une phalloplastie, c'est-à-dire la construction d'un néophallus à partir des tissus de l'avant-bras, de la cuisse ou de l'abdomen^{1,19,80}. Durant la chirurgie, il y a fermeture de la cavité vaginale, allongement de l'urètre et création d'un scrotum. La mise en place des implants testiculaires et d'un implant pénien pour favoriser les érections sera effectuée lors d'une prochaine chirurgie^{1,19,81}. D'autres patients préféreront une métaidoioplastie, qui consiste à allonger l'urètre du patient jusqu'au bout du clitoris hypertrophique, avec ou sans fermeture de la cavité vaginale et avec ou sans la création d'un scrotum avec mise en place d'implants testiculaires^{1,19,82}.

Procédures chirurgicales chez la femme transgenre

Les chirurgies pour les femmes transgenres consistent en la vaginoplastie, soit la transformation des organes génitaux mâles en organes féminins avec la pénectomie, l'orchidectomie, la création d'une vulve, d'un clitoris et d'une cavité vaginale fonctionnelle^{1,19,83}. Il est aussi possible de procéder à des chirurgies de féminisation faciale, de la voix, de diminution du cartilage thyroïdien (pomme d'Adam) et d'augmentation mammaire^{1,19,84}. Bien que ce ne soit pas un critère explicite, il est recommandé que les patients « homme-vers-femme » soient sous hormonothérapie depuis au moins 12 mois avant la chirurgie d'augmentation mammaire, le but étant de maximiser la croissance des seins pour un meilleur résultat chirurgical^{1,6,19,68}.

En général, il est recommandé en pratique aux femmes transgenres sous œstrogénothérapie d'arrêter leur traitement trois semaines avant une intervention chirurgicale électorale et de le reprendre dix jours postopératoire afin de limiter les risques de thrombose. À la suite d'une résection chirurgicale des gonades (orchidectomie bilatérale), l'hormonothérapie est maintenue à vie et les recommandations par rapport à la thérapie sont similaires à celles faites aux patients hypogonadiques^{1,19}. En effet, la poursuite de la prise d'hormones sexuelles est nécessaire afin d'éviter les signes et les symptômes d'une déficience hormonale, tels que des symptômes vasomoteurs et l'ostéoporose^{1,18,19,73}. Des études observationnelles ont montré que la masse osseuse est généralement maintenue avec l'administration d'un œstrogène seul^{1,48,49,85,86}. Il est à noter que la dose d'œstrogène requise à la suite d'une chirurgie de réassignation sexuelle est généralement réduite (~50 mcg/jour) par rapport à celle recommandée en préopératoire (~2 à 6 mg/jour)¹⁸. Une concentration sérique de l'hormone lutéinisante (LH) dans l'écart physiologique normal est un marqueur fiable de dosage adéquat^{1,18}. Après la chirurgie de réassignation sexuelle, le traitement antiandrogène peut être arrêté, mais certaines femmes transgenres continuent à en faire usage afin de réduire la croissance des poils typiques chez les hommes^{1,18}.

La croissance des poils sexuels masculins diminue au fur et à mesure que le traitement hormonal se poursuit⁸⁷. Cependant, même avec l'association d'œstrogènes et d'antiandrogènes, l'élimination complète des poils faciaux est difficile à obtenir^{1,19}. Ainsi, le recours à des mesures supplémentaires, telles que l'électrolyse et le traitement au laser, est généralement nécessaire^{1,19}.

Contrairement à l'effet de la testostérone chez les hommes transgenres, ni les œstrogènes ni les antiandrogènes n'ont un quelconque effet sur la voix chez les femmes transgenres¹⁹. Pour cette raison, l'entraînement vocal avec l'aide d'un orthophoniste est le moyen le plus efficace d'avoir une voix dont la fréquence se trouve dans l'intervalle de celle d'une femme biologique^{19,66}. Une chirurgie de la voix peut aussi être envisagée¹⁹.

Rôle du pharmacien et considérations pratiques

La synthèse de la thérapie chez les personnes transgenres permet au pharmacien de mieux accompagner le patient et de mieux répondre à ses questions d'ordre pharmacologique. Le bris des barrières de communication et la capacité de surmonter ses préjugés permettront l'établissement d'une relation de confiance. L'instauration d'un climat de confort laissera place à une prise en charge complète et, surtout, à la prévention d'effets indésirables. Par exemple, un homme transgenre sera plus ouvert



Cas clinique 4/4

Dix mois plus tard, Jeanne revient à la pharmacie au comptoir conseil. Jusqu'à présent, elle est satisfaite des changements féminisants visibles de son traitement pharmacologique. Par contre, elle se questionne par rapport à la voix de son ami, un homme transgenre, qui a adopté une voix plus grave, tandis qu'elle ne remarque aucun changement au niveau de la sienne. Vous lui expliquez que la thérapie œstrogénique et les antiandrogènes n'ont pas d'effet sur la voix chez les femmes transgenres, contrairement à l'effet de la testostérone chez les hommes transgenres. Pour cette raison, vous lui conseillez l'entraînement vocal à l'aide d'un orthophoniste, étant le moyen le plus efficace d'avoir une voix plus féminisée.

à dévoiler un usage de testostérone anabolisante en concomitance avec son traitement, permettant ainsi un suivi et un ajustement en conséquence.

Par ailleurs, l'aspect technique de la pratique en officine est complexifié avec la prise en charge de la clientèle transgenre. Une problématique survient lorsque le nom légal diffère du nom désiré. Le nom légal doit être utilisé lors de la création du dossier patient et figurer sur les ordonnances remplies par le médecin traitant. Cependant, l'usage du nom légal non désiré lors des communications met en péril la relation de confiance entre la personne transgenre et le pharmacien. Pour cette raison, il serait astucieux d'inscrire dans le dossier patient, en plus du nom légal, le nom choisi par la personne transgenre afin de faciliter les échanges. Il est aussi recommandé de confirmer auprès de la personne transgenre le/les pronom(s) par lesquels elle souhaite qu'on l'appelle. Le meilleur moyen pour aborder ce questionnement est de lui demander directement, préférablement lors de sa visite à la pharmacie avec sa première ordonnance. L'assistant technique (ATP) joue un rôle crucial lors de l'accueil des patients et une collaboration entre les pharmaciens et son équipe doit être mise en valeur dans de telles situations. Pour ces raisons, autant les pharmaciens que les ATPs devraient être sensibilisés à cet effet, afin d'assurer un climat harmonieux et une bonne alliance thérapeutique. ■

Références

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

1. **Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, et coll. Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender-incongruent persons: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2017; 102(11): 3869-903.**
2. *Steinle K. Hormonal management of the female-to-male transgender patient. J Midwifery Womens Health. 2011; 56(3): 293-302.*

3. Tangpricha V, Safer JD. *Transgender women: Evaluation and Management*. UpToDate 2018. [En ligne.] www.uptodate.com.
4. Winter S, Diamond M, Green J, et coll. **Transgender people: health at the margins of society.** *Lancet*. 2016; 388(10042): 390-400.
5. Conron KJ, Scott G, Stowell GS, et coll. *Transgender health in Massachusetts: results from a household probability sample of adults*. *Am J Public Health*. 2012; 102(1): 118-22.
6. Meyer WJ 3rd, Webb A, Stuart CA, et coll. *Physical and hormonal evaluation of transsexual patients: a longitudinal study*. *Arch Sex Behav*. 1986; 15(2): 121-38.
7. Steensma TD, Kreukels BP, de Vries AL, et coll. *Gender identity development in adolescence*. *Horm Behav*. 2013; 64(2): 288-97.
8. Rosenthal SM. *Approach to the patient: transgender youth: endocrine considerations*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(12): 4379-89.
9. Heylens G, De Cuypere G, Zucker KJ, et coll. *Gender identity disorder in twins: a review of the case report literature*. *J Sex Med*. 2012; 9(3): 751-7.
10. Fernandez R, Esteva I, Gómez-Gil E, et coll. *Association study of ERb, AR, and CYP19A1 genes and MtF transsexualism*. *J Sex Med*. 2014; 11(12): 2986-94.
11. Henningsson S, Westberg L, Nilsson S, et coll. *Sex steroid-related genes and male-to-female transsexualism*. *Psychoneuroendocrinology*. 2005; 30(7): 657-64.
12. Hare L, Bernard P, Sánchez FJ, et coll. *Androgen receptor repeat length polymorphism associated with male-to-female transsexualism*. *Biol Psychiatry*. 2009; 65(1): 93-6.
13. Lombardo F, Toselli L, Grassetti D, et coll. *Hormone and genetic study in male to female transsexual patients*. *J Endocrinol Invest*. 2013; 36(8): 550-7.
14. Saraswat A, Weinand JD, Safer JD. *Evidence supporting the biologic nature of gender identity*. *Endocr Pract*. 2015; 21(2): 199-204.
15. Coolidge FL, Thede LL, Young SE. *The heritability of gender identity disorder in a child and adolescent twin sample*. *Behav Genet*. 2002; 32(4): 251-7.
16. Ujike H, Otani K, Nakatsuka M, et coll. *Association study of gender identity disorder and sex hormone-related genes*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009; 33(7): 1241-4.
17. Costa R, Colizzi M. *The effect of cross-sex hormonal treatment on gender dysphoria individuals' mental health: a systematic review*. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016; 12: 1953-66.
18. Gooren LJ. **Clinical practice. Care of transsexual persons.** *N Engl J Med*. 2011; 364(13): 1251-7.
19. **World Professional Association for Transgender Care. Standards of Care for the Health of Transsexual, Transgender and Gender Nonconforming People, 7th version, 2011 (disponible à <https://www.wpath.org/>).**
20. Moore E, Wisniewski A, Dobs A. *Endocrine treatment of transsexual people: a review of treatment regimens, outcomes, and adverse effects*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(8): 3467-73.
21. Gooren LJG, Giltay EJ. *Review of studies of androgen treatment of female-to-male transsexuals: effects and risks of administration of androgens to females*. *J Sex Med*. 2008; 5(4): 765-76.
22. Levy A, Crown A, Reid R. *Endocrine intervention for transsexuals*. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003; 59(4): 409-18.
23. Tangpricha V, Ducharme SH, Barber TW, et coll. *Endocrinologic treatment of gender identity disorders*. *Endocr Pract*. 2003; 9(1): 12-21.
24. Meriggiola MC, Gava G. *Endocrine care of transpeople part I. A review of cross-sex hormonal treatments, outcomes and adverse effects in transmen*. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015; 83(5): 597-606.

25. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et coll. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(6): 1995-2010.
26. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et coll. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 291(14):1701-12.
27. Dickersin K, Munro MG, Clark M, et coll. Surgical Treatments Outcomes Project for Dysfunctional Uterine Bleeding (STOP-DUB) Research Group. Hysterectomy compared with endometrial ablation for dysfunctional uterine bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2007; 110(6): 1279-89.
28. Wierckx K, Mueller S, Weyers S, et coll. Long-term evaluation of cross-sex hormone treatment in transsexual persons. *J Sex Med.* 2012; 9(10): 2641-51.
29. Pelusi C, Costantino A, Martelli V, et coll. Effects of three different testosterone formulations in female-to-male transsexual persons. *J Sex Med.* 2014; 11(12): 3002-11.
30. Dahl M, Feldman J, Goldberg J, et coll. Endocrine therapy for transgender adults in British Columbia: suggested Guidelines. Vancouver: Vancouver Coastal Health; 2006.
31. Dhejne, C, Lichtenstein P, Boman M, et coll. Longterm follow-up of transsexual persons undergoing sex reassignment surgery: Cohort study in Sweden. *PloS ONE.* 2011; 6(2): 1-8.
32. Jockenhövel F. Testosterone therapy - what, when and to whom? *Aging Male.* 2014; 7(4): 319-24.
33. Nieschlag E, Behre HM, Bouchard P, et coll. Testosterone replacement therapy: current trends and future directions. *Hum Reprod Update.* 2004; 10(5): 409-19.
34. **Knezevich EL, Viereck LK, Drincic AT. Medical management of adult transsexual persons. Pharmacotherapy. 2012; 32(1): 54-66.**
35. Seftel A. Review: testosterone replacement therapy for male hypogonadism: III. Pharmacologic and clinical profiles, monitoring, safety issues, and potential future agents. *Int J Impot Res.* 2007; 19: 2-24.
36. Dobs AS, Meikle AW, Arver S, et coll. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in comparison with bi-weekly injections of testosterone enanthate for the treatment of hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(10): 3469-78.
37. Feldman, J. Masculinizing hormone therapy with testosterone 1% topical gel. Paper presented at the 19th Biennial Symposium of the Harry Benjamin International Gender Dysphoria Association, Bologna, Italy, 2005.
38. Berg S, Al-Khoury L, Cunningham GR. Testosterone replacement in men. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008; 15: 364-70.
39. Bhowmick SK, Rieke T, Rettig KR. Sexual precocity in a 16-month-old boy induced by indirect topical exposure to testosterone. *Clin Pediatr.* 2007; 46: 540-3.
40. Moore E, Wisniewski A, Dobs A. Endocrine treatment of transsexual people: a review of treatment regimens, outcomes, and adverse effects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 88(8): 3467-73.
41. Ashbee O, Goldberg JM. Gender Transition, Hormones: A Guide for FTMs. *Trans Care: Vancouver Coastal Health;* 2006.
42. Toorians AW, Thomassen MC, Zweegman S, et coll. Venous thrombosis and changes of hemostatic variables during cross-sex hormone treatment in transsexual people. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(12): 5723-9.
43. Asscheman H, Gooren LJ, Assies J, et coll. Prolactin levels and pituitary enlargement in hormone-treated male-to-female transsexuals. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1988; 28(6): 583-8.

44. Gooren LJ, Harmsen-Louman W, van Kessel H. Follow-up of prolactin levels in long-term oestrogen-treated male-to-female transsexuals with regard to prolactinoma induction. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1985; 22(2): 201-7.
45. Wierckx K, Van Caenegem E, Schreiner T, et coll. Cross-sex hormone therapy in trans persons is safe and effective at short-time follow-up: results from the European network for the investigation of gender incongruence. *J Sex Med*. 2014; 11(8):1999-2011.
46. Reisner SL, Conron KJ, Tardiff LA, et coll. Monitoring the health of transgender and other gender minority populations: validity of natal sex and gender identity survey items in a U.S. national cohort of young adults. *BMC Public Health*. 2014; 14: 1224.
47. Turner A, Chen TC, Barber TW, et coll. Testosterone increases bone mineral density in female-to-male transsexuals: a case series of 15 subjects. *Clin Endocrinol*. 2004; 61: 560-6.
48. Van Caenegem E, Wierckx K, Taes Y, et coll. Body composition, bone turnover, and bone mass in trans men during testosterone treatment: 1-year follow-up data from a prospective case- controlled study (ENIGI). *Eur J Endocrinol*. 2015; 172(2): 163-71.
49. Van Kesteren P, Lips P, Gooren LJG, et coll. Long-term follow-up of bone mineral density and bone metabolism in transsexuals treated with cross-sex hormones. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998; 48(3): 347-54.
50. De Roo C, Tilleman K, T'Sjoen G, et coll. Fertility options in transgender people. *Int Rev Psychiatry*. 2016; 28(1): 112-9.
51. De Sutter P. Gender reassignment and assisted reproduction. *Hum Reprod*. 2001; 16(4): 612-4.
52. Giltay EJ, Hoogeveen EK, Elbert JM, et coll. Effects of sex steroids on plasma total homocysteine levels: a study in trans-sexual males and females. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83: 550-3.
53. Futterweit W. Endocrine therapy of transsexualism and potential complications of long-term treatment. *Arch Sex Behav*. 1998; 27: 209-26.
54. Elamin MB, Garcia MZ, Murad MH, et coll. Effect of sex steroid use on cardiovascular risk in transsexual individuals: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol*. 2010; 72: 1-10.
55. Calof OM, Singh AB, Lee ML, et coll. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005; 60(11): 1451-7.
56. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285(19): 2486-97.
57. Baba T, Endo T, Honnma H, et coll. Association between polycystic ovary syndrome and female-to-male transsexuality. *Hum Reprod*. 2007; 22(4): 1011-6.
58. Spinder T, Spijkstra JJ, vanden Tweel JG, et coll. The effects of long term testosterone administration on pulsatile luteinizing hormone secretion and on ovarian histology in eugonadal female to male transsexual subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989; 69(1): 15-7.
59. Baba T, Endo T, Ikeda K, et coll. Distinctive features of female-to-male transsexualism and prevalence of gender identity disorder in Japan. *J Sex Med*. 2011; 8(6): 1686-93.
60. Ikeda K, Baba T, Noguchi H, et coll. Excessive androgen exposure in female-to-male transsexual persons of reproductive age induces hyperplasia of the ovarian cortex and stroma but not polycystic ovary morphology. *Hum Reprod*. 2013; 28(2):453-61.
61. Gooren LJ, Giltay EJ, Bunck MC. Long-term treatment of transsexuals with cross-sex hormones: extensive personal experience. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 19-25.

62. Mueller A, Gooren L. Hormone-related tumors in transsexuals receiving treatment with cross-sex hormones. *Eur J Endocrinol*. 2008; 159(3): 197-202.
63. Gooren L. Hormone treatment of the adult transsexual patient. *Horm Res*. 2005; 64 (Suppl 2): 31-6.
64. Prior JC, Vigna YM, Watson D. Spironolactone with physiological female steroids for presurgical therapy of male-to-female transsexualism. *Arch Sex Behav*. 1989; 18(1): 49-57.
65. Casper RF, Yen SS. Rapid absorption of micronized estradiol-17 beta following sublingual administration. *Obstet Gynecol*. 1981; 57(1): 62-4.
66. Price TM, Blauer KL, Hansen M, et coll. Single-dose pharmacokinetics of sublingual versus oral administration of micronized 17b-estradiol. *Obstet Gynecol*. 1997; 89(3): 340-5.
67. Van Kesteren PJ, Asscheman H, Megens JA, et coll. Mortality and morbidity in transsexual subjects treated with cross-sex hormones. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;47(3): 337-42.
68. Dittrich R, Binder H, Cupisti S, et coll. Endocrine treatment of male-to-female transsexuals using gonadotropin-releasing hormone agonist. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2005; 113(10): 586-92.
69. Cunha FS, Domenice S, Câmara VL, et coll. Diagnosis of prolactinoma in two male-to-female transsexual subjects following high-dose cross-sex hormone therapy. *Andrologia*. 2015;47(6):680-4.
70. Nota NM, Dekker MJHJ, Klaver M, et coll. Prolactin levels during short- and long-term cross-sex hormone treatment: an observational study in transgender persons. *Andrologia*. 2017; 49(6).
71. Bunck MC, Debono M, Giltay EJ, et coll. Autonomous prolactin secretion in two male-to-female transgender patients using conventional oestrogen dosages. *BMJ Case Rep*. 2009; pii: bcr0220091589.
72. Elbers JMH, Giltay EJ, Teerlink T, et coll. Effects of sex steroids on components of the insulin resistance syndrome in transsexual subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003; 58(5): 562-71.
73. Tangpricha V, Safer JD. Transgender men: Evaluation and Management. *UptoDate* 2018. [En ligne.] www.uptodate.com.
74. Wierckx K, Elaut E, Van Hoorde B, et coll. Sexual desire in trans persons: associations with sex reassignment treatment. *J Sex Med*. 2014; 11(1):107-18.
75. Gava G, Cerpolini S, Martelli V, et coll. Cyproterone acetate vs leuprolide acetate in combination with transdermal oestradiol in transwomen: a comparison of safety and effectiveness. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016; 85(2): 239-46.
76. Chiriaco G, Cauci S, Mazzon G, et coll. An observational retrospective evaluation of 79 young men with long-term adverse effects after use of finasteride against androgenetic alopecia. *Andrology*. 2016; 4(2): 245-50.
77. Dahl M, Feldman JL, Goldberg J, et coll. Endocrine therapy for transgender adults in British Columbia: suggested guidelines. *Physical aspects of transgender endocrine therapy*. Vancouver, British Columbia: Transgender Health Program, 2006.[En ligne.] <http://transhealth.vch.ca/>.
78. Wierckx K, Gooren L, T'Sjoen G. Clinical review: breast development in trans women receiving cross-sex hormones. *J Sex Med*. 2014; 11(5): 1240-7.
79. Richards C, Barrett J. The case for bilateral mastectomy and male chest contouring for the female-to-male transsexual. *Ann R Coll Surg Engl*. 2013; 95(2): 93-5.
80. Monstrey SJ, Ceulemans P, Hoebeke P. Sex reassignment surgery in the female-to-male transsexual. *Semin Plast Surg*. 2011; 25(3): 229-44.
81. Vesely J, Hyza P, Ranno R, et coll. New technique of total phalloplasty with reinnervated latissimus dorsi myocutaneous free flap in female-to-male transsexuals. *Ann Plast Surg*. 2007; 58(5): 544-50.

82. Hage JJ. *Metaidoioplasty: an alternative phalloplasty technique in transsexuals*. *Plast Reconstr Surg*. 1996; 97(1):161-7.
83. Selvaggi G, Ceulemans P, De Cuypere G, et coll. *Gender identity disorder: general overview and surgical treatment for vaginoplasty in male-to-female transsexuals*. *Plast Reconstr Surg*. 2005; 116(6): 135e-45e.
84. Becking AG, Tuinzing DB, Hage JJ, et coll. *Transgender feminization of the facial skeleton*. *Clin Plast Surg*. 2007; 34(3): 557-64.
85. Van Caenegem E, Taes Y, Wierckx K, et coll. *Low bone mass is prevalent in male-to-female transsexual persons before the start of cross-sex hormonal therapy and gonadectomy*. *Bone*. 2013; 54(1): 92-7.
86. Mueller A, Dittrich R, Binder H, et coll. *High dose estrogen treatment increases bone mineral density in male-to-female transsexuals receiving gonadotropin-releasing hormone agonist in the absence of testosterone*. *Eur J Endocrinol*. 2005; 153(1): 107-13.
87. Giltay EJ, Gooren LJG. *Effect of sex steroid deprivation/ administration on hair growth and skin sebum production in transsexual males and females*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 2913-21.
88. Gorton R, Buth J, Spade D. *Medical Therapy & Health Maintenance for Transgender Men: A Guide for Health Care Providers*. San Francisco, CA: Lyon-Martin Women's Health Services; 2005.
89. Meriggiola MC, Armillotta F, Costantino A, et coll. *Effects of testosterone undecanoate administered alone or in combination with letrozole or dutasteride in female to male transsexuals*. *J Sex Med*. 2008;5(10):2442-53.

8. Concernant l'arrêt des menstruations chez les hommes transgenres sous hormonothérapie, lequel des énoncés suivants est faux ?

- Les progestatifs sont efficaces pour diminuer les concentrations d'œstrogènes sériques, ce qui engendre une aménorrhée.
- L'administration d'acétate de médroxyprogestérone en dépôt (Depo-Provera^{MD}) est essentielle chez tous les hommes transgenres sous traitement de testostérone pour précipiter l'arrêt des menstruations.
- L'acétate de médroxyprogestérone en dépôt (Depo-Provera^{MD}) peut être administré jusqu'à trois à six mois en concomitance avec la testostérone afin de précipiter l'arrêt des menstruations.
- La progestérone est envisagée pour une courte période si les menstruations persistent chez les hommes transgenres sous testostérone par voie injectable.
- La posologie de l'acétate de médroxyprogestérone en dépôt (Depo-Provera^{MD}) est de 150 mg intra-musculaire tous les trois mois.

9. Concernant la pharmacothérapie féminisante chez les femmes transgenres, lequel des effets suivants n'est pas observé ?

- Croissance des seins débutant après trois à six mois de traitement féminisant.
- Diminution du volume testiculaire débutant après trois à six mois de traitement féminisant.
- Diminution de la masse musculaire débutant après trois à six mois de traitement féminisant.
- Diminution de la production de sperme débutant après environ six mois de traitement féminisant.
- Féminisation de la voix débutant après environ six mois de traitement féminisant.

10. Chez les femmes transgenres, lequel des traitements suivants n'a pas d'effet sur la réduction des taux sériques de testostérone ?

- | | | |
|----------------------------|------------------|---------------|
| ■ Estradiol par voie orale | ■ Spironolactone | ■ Finastéride |
| ■ Goséréline | ■ Cyprotérone | |

11. Concernant la pharmacothérapie de réassignation sexuelle chez les transgenres, lequel des énoncés suivants est vrai ?

- L'œstrogène seul est généralement suffisant pour atteindre les cibles thérapeutiques chez la femme transgenre.
- L'administration de testostérone seul est rarement suffisante pour atteindre les cibles thérapeutiques chez l'homme transgenre.
- La dose d'œstrogène requise pour le traitement des femmes transgenres est similaire à celle utilisée en hormonothérapie substitutive chez les femmes ménopausées.
- La progestérone représente la pierre angulaire du traitement féminisant chez les femmes transgenres.
- Chez les femmes transgenres, la spironolactone a comme avantages la diminution des taux sériques de testostérone, sa facilité d'administration et son coût moindre en comparaison avec les analogues de la GnRH et la cyprotérone.

Suite des questions sur la page suivante

12. Lequel parmi les énoncés suivants est faux ?

- Chez les femmes transgenres présentant un risque thromboembolique élevé, l'usage de la voie transdermique d'œstrogène est à privilégier.
- Chez les femmes transgenres, la dose d'œstrogène requise à la suite d'une orchidectomie bilatérale est généralement réduite par rapport à celle recommandée en préopératoire.
- Un individu transgenre non satisfait des changements physiques observés après trois mois de traitement hormonal devrait être dirigé vers une chirurgie de réassignation sexuelle.
- L'intervalle normal des taux sériques de testostérone chez l'homme biologique est de 320 à 1000 ng/dL.
- Chez les femmes préménopausées et en bonne santé, les taux sériques d'œstradiol et de testostérone normaux sont respectivement de 100-200 pg/mL et < 55 ng/dL.

13. Concernant la spironolactone en tant que traitement adjuvant à l'œstrogène chez les femmes transgenres, lequel des énoncés suivants est faux ?

- La posologie usuelle est de 100 à 300 mg/jour en une prise orale.
- La gynécomastie et l'hyperkaliémie font partie des effets indésirables de la spironolactone.
- La spironolactone permet une réduction plus marquée des taux sériques de testostérone que la cyprotérone et les agonistes de la GnRH.
- Son mécanisme d'action réside en son inhibition directe de la sécrétion de testostérone et en empêchant la liaison de l'androgène à son récepteur.
- La spironolactone est l'un des antiandrogènes les plus couramment utilisés en raison de son faible coût et de sa facilité d'administration.

14. Concernant le traitement sous testostérone en tant que traitement masculinisant chez les hommes transgenres, lequel des énoncés suivants est faux ?

- La testostérone par voie intramusculaire n'est pas un traitement de première intention.
- La testostérone, lorsque prise par voie orale, est associée à un risque accru d'hépatotoxicité en comparaison des autres voies d'administration.
- Les voies transdermiques et topiques mènent à des concentrations sériques de testostérone plus stables en comparaison de la voie intramusculaire.
- La forme topique en gel causerait moins d'irritation locale que les timbres transdermiques.
- Des effets de pics et de creux peuvent se manifester davantage avec la formulation intramusculaire.

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

Révision : Céline Jobin, neurologue, M. D., FRCPC, CISSS des Laurentides.

L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêts lié à la rédaction de cet article. La réviseuse scientifique n'a pas de conflit d'intérêts direct lié à la rédaction de cet article, mais elle a fait partie, durant les cinq dernières années, de plusieurs comités consultatifs pour le compte de compagnies pharmaceutiques œuvrant dans le domaine de la sclérose en plaques (SP), soit EMD Serono, Biogen, Novartis et Genzyme, et a reçu des fonds pour assister à des congrès des compagnies Biogen, Novartis et Genzyme sur la SP.

Texte original soumis le 5 octobre 2018

Texte final remis le 18 octobre 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.**

L'ocrélizumab (Ocrevus^{MD})

Introduction

La sclérose en plaques (SP) est une maladie neurodégénérative chronique définie par la destruction progressive des axones et de leur enveloppe de myéline. La pathophysiologie de la SP n'est pas encore complètement comprise, mais il semble que les dommages neuronaux initiaux soient engendrés par une réponse auto-immunitaire inadéquate débutant en périphérie, soit le compartiment sanguin, et ciblant la myéline et les axones du système nerveux central¹. Selon Statistique Canada, 1 personne sur 385 serait atteinte de SP, ce qui fait du Canada un des pays dont la prévalence de la maladie est la plus élevée au monde².

QUESTIONS DE



Objectifs d'apprentissage

1. Connaître les indications de l'ocrélizumab au Canada, sa posologie et son mode d'administration.
2. Déterminer sa place dans le traitement de la sclérose en plaques.
3. Informer les patients sur son utilisation et ses effets indésirables.



Cas clinique 1/1

Mme FL est une patiente de 37 ans qui a reçu un diagnostic de sclérose en plaques il y a trois ans. Vous la connaissez bien puisqu'elle visite votre pharmacie régulièrement et suit actuellement un traitement par interféron bêta-1a. Malgré cette thérapie, Mme FL a présenté il y a trois mois une nouvelle poussée (faiblesse et engourdissement des membres inférieurs d'une durée d'un mois) et son IRM cérébrale de contrôle a montré trois nouvelles lésions T2. Le médecin lui a parlé d'une nouvelle molécule, l'ocrélizumab, maintenant offerte au Canada, qui serait plus efficace pour maîtriser sa maladie. Il l'a informée qu'il s'agit d'un traitement intraveineux qu'elle pourra recevoir dans une clinique de perfusion. Elle vient vous consulter en pharmacie pour obtenir plus d'informations sur l'efficacité de l'ocrélizumab, sur sa place dans la thérapie par rapport aux traitements existants, sur les effets indésirables et sur les risques d'interactions avec les médicaments qu'elle prend déjà.

Vous consultez donc son dossier patient. La patiente s'injecte actuellement de l'interféron bêta-1a à raison de 44 ug en injection sous-cutanée trois fois par semaine. Elle prend du citalopram 20 mg une fois par jour et de la cyclobenzaprine 10 mg au besoin selon ses douleurs musculaires. Vous l'informez alors que l'ocrélizumab a démontré une efficacité supérieure à celle des interférons chez les patients atteints de SP rémittente. L'ocrélizumab s'est aussi montré supérieur au placebo chez les patients atteints de la forme progressive primaire. L'ocrélizumab réduit également les dommages inflammatoires au cerveau.

Vous lui précisez qu'elle devra recevoir la perfusion d'ocrélizumab sous supervision médicale, dans une clinique, et que certains médicaments lui seront injectés en prévention d'une réaction possible lors de la perfusion. Vous lui mentionnez par ailleurs que le profil d'effets indésirables est très favorable, qu'elle devra surveiller les signes et les symptômes d'infection respiratoire ou d'infections buccales par le virus Herpes simplex durant le traitement.

Vu qu'elle suit un traitement pour la dépression, vous l'informez des faibles risques de décompensation de ses symptômes durant le traitement par ocrélizumab. Elle devra consulter son médecin traitant régulièrement pour évaluer son humeur.

Enfin, vous dites à la patiente qu'il lui faudra utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par ocrélizumab, puisqu'on ne connaît pas les risques de malformation ou d'infection fœtale durant la grossesse.

Les patients souffrant de SP présentent un profil clinique variable selon la localisation de l'atteinte neurologique, l'étendue des plaques de démyélinisation et la durée de la maladie. De manière plus fréquente, les patients peuvent souffrir d'une atteinte sensitive, motrice (faiblesse, coordination) ou visuelle; de troubles d'équilibre ou de la parole; de fatigue excessive et/ou d'une atteinte cognitive (mémoire, concentration particulièrement). Cela engendre une prévalence plus élevée de troubles anxieux et

dépressifs, comparativement à celle d'une population d'âge similaire. Le diagnostic peut être ardu et requiert un ensemble de caractéristiques cliniques (âge, mode de présentation des symptômes) et d'examen paracliniques (sanguins, imagerie, ponction lombaire, etc.) pour satisfaire à un ensemble de critères reconnus, ceux de McDonald³.

Il existe plusieurs formes de SP. Jusqu'à 80 % des patients subissent une poussée initiale, dite « syndrome clinique isolé démyélinisant »³. Par la suite, la majorité d'entre eux présenteront la forme rémittente (dite « cyclique », ou *relapsing-remitting*), soit la forme la plus commune (80 % à 90 % des patients nouvellement diagnostiqués), caractérisée par des poussées symptomatiques entrecoupées par des périodes de stabilisation ou d'amélioration, dites « de rémission ».

L'autre mode initial de présentation est la forme progressive primaire (*primary progressive*). Elle est présente chez 10 % à 15 % des patients et se caractérise par une aggravation constante des symptômes. On retrouve également la forme secondairement progressive (*secondary progressive*), soit une évolution à partir de la forme rémittente, alors que les symptômes peuvent devenir progressifs en l'absence de rémissions bien définies. Il existe également une forme rémittente progressive (*progressive relapsing*), caractérisée par une progression et des poussées surimposées¹.

Plusieurs médicaments sont disponibles au Canada et ont pour but de moduler certains aspects du processus inflammatoire afin de diminuer la fréquence et la gravité des poussées, réduire le nombre de nouvelles lésions du cerveau et de la moelle épinière et ralentir l'accumulation des incapacités. Les traitements se catégorisent notamment selon leur mode d'administration, soit par perfusion intraveineuse (p. ex., le natalizumab [Tysabri^{MD}] et l'alemtuzumab [Lemtrada^{MD}]), par injection sous-cutanée (p. ex., l'interféron bêta-1a [Rebif^{MD}, Avonex^{MD}] et l'acétate de glatiramère [Copaxone^{MD}, Glatac^{MD}]) ou par voie orale (p. ex., le fingolimod [Gilenya^{MD}], le tériflunomide [Aubagio^{MD}], le diméthyl fumarate [Tecfidera^{MD}] et la cladribine [Mavenclad^{MD}]). Ces derniers ne sont indiqués que dans le traitement de la forme progressive primaire de SP. Jusqu'à tout récemment, aucun médicament n'était disponible pour la forme progressive primaire de la SP⁴.

C'est dans ce contexte que Santé Canada a autorisé en février 2018 la mise en marché du produit ocrélizumab (Ocrevus^{MD}), commercialisé par la firme pharmaceutique Roche. L'ocrélizumab est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de SP de forme rémittente ayant une maladie active. La molécule est également indiquée, sous conditions, pour le traitement de la SP de forme progressive primaire, la condition de Santé Canada à l'égard du fabricant étant qu'il poursuive des travaux de

recherche afin de produire plus de données probantes sur l'efficacité et l'innocuité de l'ocrélizumab dans le contexte de cette indication. Les patients doivent également être informés de la nature conditionnelle de l'autorisation de mise en marché⁵.

Pharmacologie et mécanisme d'action

L'ocrélizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G1; il cible le récepteur CD20 présent à la surface des lymphocytes B prolifératifs afin de diminuer leur nombre et l'immunogénicité de ces cellules en circulation. Il a déjà été démontré que cette approche pharmacologique était efficace chez les patients atteints de SP de forme rémittente⁶. Les mécanismes précis par lesquels les lymphocytes B sont détruits n'ont pas été élucidés, mais la monographie mentionne la phagocytose et la cytotoxicité cellulaire dépendantes des anticorps et du complément, ainsi que l'apoptose comme mécanismes probables. Cette stratégie de ciblage des lymphocytes B préserve à la fois la production normale de nouveaux lymphocytes B ainsi que l'immunité humorale déjà établie dans l'organisme. Ce type de thérapie immunosuppressive est couramment utilisé pour atténuer les symptômes inflammatoires, notamment chez les patients souffrant de SP, d'arthrite rhumatoïde et de néoplasies associées aux lymphocytes B⁷.

L'ocrélizumab est commercialisé sous forme de solution concentrée, incolore, stérile et prête à être administrée par voie intraveineuse. La solution ne contient pas d'agents de conservation et est à usage unique. Chaque fiole de 10 mL contient 300 mg d'ocrélizumab et doit être conservée entre 2° et 8° C à l'abri de la lumière. Il ne faut pas congeler ou agiter les fioles. La dose thérapeutique initiale est une perfusion de 300 mg aux jours 1 et 14, suivie d'une dose de 600 mg toutes les 24 semaines⁵.

Pharmacocinétique

L'ocrélizumab présente une pharmacocinétique non linéaire selon un modèle à deux compartiments⁵. Aucune étude détaillée n'a été réalisée sur les différents facteurs pouvant influencer sur sa pharmacocinétique.

Les principaux paramètres pharmacocinétiques de l'ocrélizumab définis dans la monographie sont résumés au **tableau I**.

Indications et essais cliniques

Étude ORATORIO

L'étude ORATORIO est un essai clinique multicentrique randomisé à double insu durant lequel les auteurs ont comparé l'efficacité et l'innocuité de l'ocrélizumab à celles du placebo chez des patients atteints de SP de forme progressive primaire⁸.

I Pharmacocinétique de l'ocrélizumab⁵

Biodisponibilité	100 %, administration intraveineuse
Aire sous la courbe (après 4 ^e dose de 600 mg)	3510 ug/mL*jour
Concentration plasmatique maximale (selon perfusion)	212 ug/mL (600 mg) 141 ug/mL (300 mg)
Volume de distribution	2,78 L (central) 2,68 L (périphérique)
Temps moyen de demi-vie	33 semaines
Métabolisme	Catabolisme des anticorps
Élimination	Possiblement hépatique et rénale, non étudiée

L'issue primaire de cette étude était le pourcentage de patients avec progression des symptômes confirmée à 12 semaines. Les patients ont été sélectionnés selon l'échelle EDSS (*Expanded Disability Status Scale*), échelonnée de 0 à 10 selon le degré de gravité de la maladie. Le pourcentage de patients avec progression des symptômes confirmée à 12 semaines était plus faible dans le groupe traité par ocrélizumab versus placebo (32,9 % vs 39,3 %, $p = 0,03$) ainsi que pour la progression confirmée à 24 semaines (29,6 % vs 35,7 %, $p = 0,04$). Les auteurs concluent donc à une diminution significative du risque de progression de la SP chez les patients traités par ocrélizumab pendant 120 semaines.

L'issue secondaire de cette étude était le pourcentage de perte de vitesse de marche sur une distance de 25 pieds (7,6 mètres); cet aspect évaluait l'efficacité de l'ocrélizumab dans la perte de mobilité. La progression était plus lente dans le groupe ocrélizumab versus placebo (38,9 % vs 55,1 %, $p = 0,04$).

En dernier lieu, les auteurs ont analysé le volume des lésions cérébrales (en T2) observées chez les sujets par technique d'imagerie par résonance magnétique (IRM); l'étude rapporte une diminution du volume des nouvelles lésions chez les patients traités par ocrélizumab et une augmentation de ce même volume chez les patients traités par placebo (-3,4 % vs 7,4 % placebo; $p < 0,001$).

Par conséquent, l'ocrélizumab, en diminuant la réponse inflammatoire, entraîne une diminution significative des dommages neurologiques.

Afin de déterminer le profil d'innocuité de l'ocrélizumab à moyen et à long termes, les auteurs ont comparé l'incidence de différents effets indésirables dans les groupes ocrélizumab versus placebo durant l'étude initiale et au moyen d'une étude

II Essais cliniques sur l'ocrelizumab

Références	Type-durée	Nombre de sujets types/ population	Médicaments Posologie	Résultats principaux	Efficacité	Commentaires
Étude ORATORIO ⁸	■ Double insu contre placebo ■ Multicentrique ■ Randomisée ■ Étude sur efficacité et innocuité ■ Durée: 120 semaines ■ Possibilité pour les sujets de poursuivre une phase ouverte après l'étude principale	732 patients ■ 18 à 55 ans (EDSS = 3 à 6,5) ■ Diagnostic de forme progressive primaire depuis < 15 ans (EDSS>5) ou < 10 ans (EDSS < 5)	2 groupes Placebo ou ocrelizumab 2 x 300 mg IV (intervalle: 14 jours) q 24 semaines Tous les sujets ont reçu 100 mg de méthylprednisolone IV avant la perfusion.	1. Pourcentage de patients avec progression des symptômes confirmée à 12 sem (issue primaire): Ocrelizumab: 32,9 % Placebo: 39,3 % Confirmée à 24 sem.: Ocrelizumab: 29,6 % Placebo: 35,7 % 2. Pourcentage de changement de vitesse de marche sur 25 pieds (issue secondaire et tertiaire) De 0 à 120 sem: Ocrelizumab: 38,9 % Placebo: 55,1 %	1. Ralentissement de la progression des symptômes chez patients sous ocrelizumab 2. Diminution du volume des nouvelles lésions cérébrales chez les patients sous ocrelizumab 3. Suivi des effets secondaires avec profil d'innocuité comparable entre ocrelizumab et placebo	■ Diminution significative du risque de progression de la maladie ■ Effet de l'ocrelizumab semble plafonner dans le temps ■ Présence inexpliquée de néoplasies ■ Perte continue de sujets durant l'étude ■ Auteurs prudents quant aux conclusions
Études OPERA I et II ⁹	■ 2 études contemporaines indépendantes ■ Double insu ■ Multicentriques ■ Randomisées ■ Études sur efficacité et innocuité en comparaison avec interféron bêta-1a ■ Durée: 96 semaines ■ Possibilité pour les sujets de poursuivre une phase ouverte après l'étude principale	1656 patients ■ OPERA I: 821 ■ OPERA II: 835 ■ 18 à 55 ans (EDSS = 0 à 5,5) ■ Diagnostic de sclérose en plaques rémittente ■ 2 rechutes cliniques documentées dans les 2 dernières années ■ Aucune détérioration neurologique depuis 30 jours	2 groupes dans chaque étude: A. Ocrelizumab 1 ^{re} dose: 300 mg IV au jr 1 et jr 14 puis 600 mg IV q24 semaines B. Interféron bêta-1a 44 ug SC 3 fois par semaine	1. Taux de rechutes annualisé à 96 semaines (Issue primaire): OPERA I et II Ocrelizumab: 0,16 Interféron bêta-1a: 0,29 2. Pourcentage de patients avec progression des symptômes (Issue secondaire clinique): Confirmée à 12 sem: ■ Ocrelizumab: OPERA I: 7,6 % OPERA II: 10,6 % ■ Interféron bêta-1a: OPERA I: 12,2 % OPERA II: 15,1 % Confirmée à 24 sem.: ■ Ocrelizumab: OPERA I: 5,9 % OPERA II: 7,9 % ■ Interféron bêta-1a: OPERA I: 9,5 % OPERA II: 11,5 % 3. Nombre moyen de lésions cérébrales nouvelles ou agrandies à 96 semaines (Issue secondaire IRM): ■ Ocrelizumab OPERA I: 0,02 OPERA II: 0,02 ■ Interféron bêta-1a OPERA I: 0,29 OPERA II: 0,42	Ocrelizumab démontre (vs interféron bêta-1a): 1. diminution du taux de rechutes 2. taux de progression de la maladie plus lent 3. taux d'amélioration des symptômes plus élevé 4. niveau d'inflammation cérébral moindre 5. profil d'innocuité semblable à celui de l'interféron bêta-1a, excepté pour les réactions liées à la perfusion	■ Patients avec diagnostic récent ■ Incidence inexpliquée de néoplasies dans OPERA I ■ Aucun effet significatif unanime sur indices de qualité de vie

subséquente dite « ouverte » (*open-label*) qui a duré jusqu'à 216 semaines. Les principaux effets indésirables observés ont été les suivants : réactions liées à la perfusion (39,9 % vs 25,5 % placebo), infections des voies respiratoires supérieures (10,9 % vs 5,9 % placebo) et infections buccales par le virus *Herpes simplex* (2,3 % vs 0,4 % placebo). Les auteurs ne commentent pas sur l'étiologie des néoplasies, plus fréquentes chez les patients traités par ocrélizumab (2,3 % vs 0,8 % placebo); par contre, ils font état de l'importance de définir l'épidémiologie de ces néoplasies dans la population globale atteinte de SP et chez les patients traités par ocrélizumab. Selon les auteurs, la perte de sujets lors du déroulement de l'étude est en partie attribuée aux réactions graves associées à la perfusion et aux infections respiratoires (voir section « Effets indésirables »). Cinq patients sont décédés lors de cette étude dans le groupe ocrélizumab à la suite de complications liées à une embolie pulmonaire, à des pneumonies et à un carcinome pancréatique; un patient est décédé dans le groupe placebo à la suite d'un accident de la route⁸.

Études OPERA I et II

L'étude décrit deux essais cliniques contemporains, OPERA I et II, multicentriques et randomisés à double insu, durant lesquels les auteurs ont comparé l'efficacité et l'innocuité de l'ocrélizumab à celles de l'interféron bêta-1a (Rebif^{MD}) chez des patients atteints de SP de forme rémittente⁹.

L'issue primaire de ces deux études était le taux annualisé des poussées après 96 semaines.

Les patients ont été sélectionnés selon l'échelle EDSS et selon un diagnostic établi de SP de forme rémittente. Le taux annualisé des poussées après 96 semaines dans OPERA I et II était plus faible dans le groupe traité par ocrélizumab comparativement au groupe interféron bêta-1a (0,16 vs 0,29, $p < 0,001$). Les auteurs concluent à une diminution significative d'environ 47 % du risque de récurrence de poussées chez les patients du groupe ocrélizumab, comparativement au groupe interféron bêta-1a. Plusieurs issues secondaires de type clinique ont été quantifiées, soit le pourcentage de patients avec progression des symptômes confirmée à 12 semaines (OPERA I, 7,6 % vs 12,2 %, $p = 0,01$; OPERA II, 10,6 % vs 15,1 %, $p = 0,02$) et à 24 semaines (OPERA I, 5,9 % vs 9,5 %, $p = 0,03$; OPERA II, 7,9 % vs 11,5 %, $p = 0,04$), l'amélioration des symptômes confirmée à 12 semaines (OPERA I et OPERA II combinées : différence de 33 % favorable au traitement par ocrélizumab, $p = 0,02$), et le score MSFC (*Multiple Sclerosis Functional Composite*, qui évalue les fonctions motrices et cognitives; effet non significatif dans OPERA I et significatif dans OPERA II).



Principaux effets indésirables liés à l'ocrélizumab (%)^{5,8,9}

Effets secondaires*	Ocrélizumab (ORATORIO OPERA I et II)	Interféron bêta-1a (OPERA I et II)	Placébo (ORATORIO)
Réactions liées à la perfusion	30,9-39,9	7,3-12	25,5
Décès	0,8	0,2	0,4
Néoplasies	0,7-2,3	0,2	0,8
Nasopharyngite	22,6	ND	27,2
Infection urinaire	19,8	ND	22,6
Influenza	11,5	ND	8,8
Infection des voies respiratoires supérieures	10,9	ND	5,9
Infection buccale par <i>Herpes simplex</i>	2,3	2-2,2	0,4
Infection (de tous types)	56,9-60,2	52,5-54,3	ND

En second lieu, les auteurs ont évalué des résultats d'IRM. Ils ont défini les issues secondaires suivantes : nombre cumulatif de lésions cérébrales à 96 semaines (OPERA I, 0,02 vs 0,29, $p < 0,001$; OPERA II, 0,02 vs 0,42, $p < 0,001$); nombre de nouvelles lésions hyper intenses ou de lésions agrandies à 96 semaines (OPERA I, 0,32 vs 1,41, $p < 0,001$; OPERA II, 0,33 vs 1,90, $p < 0,001$); nombre de nouvelles lésions hypo intenses T1 à 96 semaines (OPERA I, 0,42 vs 0,98, $p < 0,001$; OPERA II, 0,45 vs 1,26, $p < 0,001$); et pourcentage moyen du changement du volume cérébral de 24 à 96 semaines (OPERA I, - 0,57 vs - 0,74, $p < 0,004$; OPERA II, - 0,64 vs - 0,75, $p = 0,09$). Les auteurs concluent que le traitement par ocrélizumab diminue davantage le risque de présenter de nouvelles lésions inflammatoires cérébrales ou d'aggraver les plaques inflammatoires déjà existantes en comparaison avec un traitement par interféron bêta-1a.

Le profil d'innocuité de l'ocrélizumab durant les études OPERA I et II était semblable à celui décrit plus haut pour l'étude ORATORIO. De plus, certains effets indésirables liés au traitement par ocrélizumab sont identiques à ceux présents chez les patients traités par l'interféron bêta-1a. Les principaux effets indésirables observés durant les études OPERA I et II, en comparaison avec l'interféron bêta-1a, ont été les suivants : réactions liées à la perfusion (OPERA I, 30,9 % vs 7,3 %; OPERA II, 37,6 % vs 12 %), infections de tous types (OPERA I, 56,9 % vs 54,3 %; OPERA II, 60,2 % vs 52,5 %) et infections buccales par le virus Herpes simplex (OPERA I, 2,2 % vs 2,0 %; OPERA II, 3,6 % vs 2,2 %). Tout comme

Suivis et surveillance de la thérapie

Type de suivi	
Efficacité	Début entre 12 et 24 semaines : ■ Surveillance de la diminution de la fréquence des poussées ■ Surveillance de la diminution de l'intensité des symptômes à chaque poussée ■ Diminution de la perte de la fonction motrice (déplacement, marche) et de la coordination ■ Diminution du nombre et du volume des nouvelles lésions cérébrales inflammatoires évaluées par IRM
Innocuité	■ Réactions lors de la perfusion ■ Infections de tous types, mais surtout de type respiratoire ou buccal par le virus Herpes simplex

durant l'étude ORATORIO, les auteurs ont observé des néoplasies chez les patients traités par ocrélizumab et interféron bêta-1a (OPERA I, 0,7 % vs 0,2 %; OPERA II, 0,2 % vs 0,2 %). Par contre, ils ne peuvent comparer l'étiologie de ces néoplasies avec celle de la population générale atteinte de SP ou même établir ou exclure un lien direct d'incidence accrue de cancers chez les patients traités par ocrélizumab⁹.

En conclusion, les études cliniques portant sur l'efficacité et l'innocuité de l'ocrélizumab, comparativement au placebo ou à l'interféron bêta-1a, montrent un bénéfice de l'ocrélizumab pour ce qui est de l'aspect progressif de la maladie chez certains patients^{8,9}. Chez les patients avec SP rémittente, il y a eu diminution de la fréquence des rechutes et de l'étendue des dommages neurologiques, atténuation de la perte de fonction (mobilité et force musculaire), ralentissement de la progression de la maladie et profil d'effets secondaires acceptable dans l'intervalle de temps étudié. Ces études démontrent que l'ocrélizumab atténue l'aggravation des symptômes de la SP de formes rémittente et progressive primaire, et laissent entrevoir la possibilité que les différentes formes de SP puissent répondre à une approche thérapeutique semblable. Par contre, les études n'ont pas évalué l'effet thérapeutique de l'ocrélizumab à long terme et ne montrent pas de manière nette un effet favorable sur la qualité de vie des patients; l'utilisation de l'ocrélizumab en pratique clinique permettra d'obtenir plus d'informations quant à cet aspect de la thérapie.

Effets indésirables

De manière générale, le profil d'innocuité de l'ocrélizumab est favorable. On remarque une similitude entre les effets indésirables déclarés lors des essais cliniques et ceux déclarés par le fabricant au Canada.

Opinion d'experts

L'ocrelizumab fait partie des traitements les plus efficaces pour prévenir les poussées chez les patients atteints de SP rémittente. Les options privilégiées pour traiter les patients atteints de SP rémittente agressive sont le plus souvent le natalizumab et l'alemtuzumab. À titre de comparaison, dans l'étude AFFIRM, le natalizumab comparé au placebo a diminué le taux annualisé des poussées de 68 %; les nouvelles lésions (ou lésions de taille augmentée) en T2 de 83 % et les lésions rehaussantes au gadolinium de 92 %¹¹. En ce qui concerne l'alemtuzumab (études CARE-MS 1 et 2), il a entraîné une diminution de la proportion de patients avec poussées de 49,4¹² à 54,9 %¹³ vs IFN bêta-1a 44 mcg sc 3x/sem. Sur le plan radiologique, on a observé une diminution de la proportion de patients avec nouvelles lésions T2 de 17 %¹³ à 32 %¹² et des lésions rehaussantes au gadolinium de 44 %¹³ à 61 %¹². Il est à noter que ces données issues des études pivots sont difficiles à comparer, puisque les comparateurs (placebo vs comparateur actif), les caractéristiques des groupes et les issues analysées diffèrent.

L'utilisation du natalizumab a été limitée par la découverte d'un risque accru de leucopathie multifocale progressive (LMP), une infection opportuniste qui peut se réactiver au niveau cérébral et engendre invariablement des séquelles neurologiques et, potentiellement, le décès (24 % des sujets). Au 5 septembre 2018, 795 cas de LMP en lien avec le natalizumab ont été rapportés. Au 31 août 2018, l'incidence globale de la LMP chez des patients traités par natalizumab était de 4,17 cas pour 1000 patients¹⁴.

Quant à l'alemtuzumab, il engendre un risque accru de présenter des désordres auto-immuns secondaires (dysthyroïdie 41 %; purpura thrombotique idiopathique 3,5 %; et glomérulonéphrite auto-immune, moins de 1 %) qui surviennent généralement vers les troisième et quatrième années après le début du traitement¹⁵. Le profil d'innocuité de l'ocrelizumab semble donc plus favorable, mais l'incidence de LMP et la survenue de cancers seront tout de même à surveiller.

L'ocrelizumab constitue aussi le seul traitement approuvé pour traiter la SP de forme primaire progressive. En pratique, il faudra sélectionner les patients à traiter en se rappelant que les sujets de l'étude ORATORIO avaient une maladie assez active pour la SP de forme progressive (durée de maladie courte, gravité [EDSS] faible, âge moyen assez jeune, proportion élevée de patients avec lésions rehaussantes au gadolinium). La réponse au traitement pourrait se montrer plus décevante chez des patients atteints d'une maladie plus avancée, et le risque d'effets indésirables, notamment les infections et les néoplasies, serait probablement plus élevé.

IV Posologie et coût du traitement par ocrélizumab, comparativement à d'autres traitements disponibles^{10,16}

Thérapie par	Perfusion intraveineuse ou injection sous-cutanée					Comprimés <i>per os</i>
	Ocrélizumab (Ocrevus ^{MD})	Natalizumab (Tysabri ^{MD})	Alemtuzumab (Lemtrada ^{MD})	Interféron bêta-1a (Rebif ^{MD})	Acétate de glatiramère (Copaxone ^{MD})	Fingolomid (Gilenya ^{MD})
Mécanisme d'action	Ciblage des lymphocytes B CD20+	Ciblage des intégrines sur membrane des leucocytes	Ciblage des cellules CD52+	Activation des récepteurs aux interférons de type 1	Induction et activation des lymphocytes T suppresseurs	Ciblage des récepteurs de sphingosine 1-phosphate
Posologie usuelle	2 x 300 mg q14 jours puis 600 mg q24 semaines	300 mg q4 semaines	12 mg DIE x5 jours, puis 1 an plus tard, 12 mg DIE x3 jours	44 ug 3 fois par semaine	20 mg DIE ou 40 mg 3 fois par semaine	0,5 mg DIE
Administration	Intraveineuse	Intraveineuse	Intraveineuse	Injection sous-cutanée	Injection sous-cutanée	Orale
Forme	Solution pour perfusion	Solution pour perfusion	Solution pour perfusion	Seringue préremplie	Seringue préremplie	Comprimé
Couverture	En étude par INESS	Médicament d'exception RAMQ	Médicament d'exception RAMQ	Médicament d'exception RAMQ	Médicament d'exception RAMQ	Médicament d'exception RAMQ
Coût mensuel du traitement (approx.)	16 000 \$/6 mois (2 600 \$/mois)	2 450 \$/mois	79 000 \$/année (6 640 \$/mois)	1 700 \$/mois	1 300 \$/mois	2 300 \$/mois

Les effets indésirables les plus souvent observés sont les réactions reliées à la perfusion (30,9 % à 39,9 % vs 25,5 % placebo), notamment des démangeaisons cutanées, une rougeur du visage (*flushing*), un rash cutané, des nausées, des étourdissements, une dyspnée, l'irritation de la gorge, des céphalées, la fatigue, la faiblesse, la tachycardie et de la fièvre. Les réactions les plus graves sont des troubles respiratoires, la perte de connaissance et de la cellulite au site de perfusion. Afin de minimiser les risques de telles réactions, le patient devrait recevoir une prémédication avec corticostéroïde et antihistaminique avant le début de la perfusion à l'ocrélizumab (voir section « Mise en garde et contre-indications »)⁵.

On décrit comme autres effets indésirables un risque d'incidence accrue d'infections des voies respiratoires supérieures (10,9 % vs 5,9 % placebo), d'infections buccales par le virus *Herpes simplex* (2,3 % vs 0,4 % placebo) et le virus de l'influenza (11,5 % vs 8,8 % placebo). Les principaux effets indésirables sont présentés dans le **tableau III**.

Conseils aux patients

- L'ocrélizumab est un traitement permettant d'atténuer les dommages inflammatoires occasionnés par votre forme de sclérose en plaques. Il est administré sous supervision médicale par voie intraveineuse.
- La première dose est de 300 mg aux jours 1 et 14. Ensuite, la dose de 600 mg est administrée toutes les 24 semaines (six mois).
- Afin de minimiser les risques de réactions liées à la perfusion, comme des démangeaisons, un rash cutané, des étourdissements, des troubles respiratoires ou des douleurs, vous recevrez, avant chaque traitement, une perfusion initiale d'anti-inflammatoire comme la méthylprednisolone, une prise orale d'antihistaminique et, si besoin, d'analgésique. Il vous faudra aussi cesser toute thérapie antihypertensive 24 heures avant la perfusion.
- Vous devriez constater une diminution du nombre et de l'intensité des rechutes durant ce traitement, et ce, dès la 12^e semaine après la première perfusion. Le traitement ralentit également la détérioration de la fonction motrice et de la coordination associée à la sclérose en plaques.
- L'ocrélizumab occasionne certains effets indésirables, notamment des réactions lors de la perfusion (p. ex., rash cutané, démangeaisons, rougeur du visage, étourdissements, nausées), et un risque d'infections respiratoires et d'infections par le virus *Herpes simplex*.
- Si vous présentez des symptômes d'infection active, il vous faudra retarder votre prochaine administration d'ocrélizumab de 7 à 14 jours. Si vous avez déjà eu le virus de l'hépatite B, il vous faudra consulter votre médecin avant de commencer à prendre l'ocrélizumab.
- Il faut utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement et pendant les six mois suivant votre dernière perfusion par ocrélizumab, puisqu'aucune étude n'a été menée chez la femme enceinte.
- Certains patients ont démontré des idées suicidaires et des symptômes dépressifs durant le traitement par ocrélizumab. Si vous êtes traité pour une dépression majeure, il vous faudra vous assurer d'un suivi plus fréquent avec votre médecin traitant.

Mises en garde et contre-indications

Réactions associées à la perfusion

Des réactions importantes associées à la perfusion ont été observées lors des essais cliniques. Ces réactions peuvent survenir jusqu'à 24 heures après la perfusion. Il est donc recommandé d'administrer un corticostéroïde par voie intraveineuse (p. ex., méthylprednisolone) et un antihistaminique par voie orale avant la perfusion. De plus, un analgésique par voie orale peut être nécessaire (p. ex., acétaminophène) afin de limiter la douleur au site de perfusion ainsi que les céphalées.

Supervision médicale

La perfusion d'ocrélizumab doit survenir sous la supervision d'un personnel médical pouvant administrer des soins d'urgence (p. ex., injection d'épinéphrine, d'antihistaminiques ou de corticostéroïdes). Cette supervision doit être maintenue jusqu'à une heure après la fin de la perfusion en cas de réaction d'hypersensibilité importante.

Infection active

Le fabricant recommande d'attendre la fin d'une infection active avant de procéder à la prochaine perfusion d'ocrélizumab.

Hépatite B

Les patients ayant des antécédents d'infections ou porteurs d'hépatite B doivent subir des analyses sanguines avant et durant un traitement par ocrélizumab. L'ocrélizumab augmente les risques de réactivation du virus de l'hépatite B chez ces patients.

Hypotension

La perfusion d'ocrélizumab peut entraîner de l'hypotension. Certains patients sous thérapie médicamenteuse antihypertensive devraient cesser la prise de médicaments au moins 24 heures avant la perfusion d'ocrélizumab.

Vaccination

Aucune donnée n'est disponible sur les risques de la vaccination chez les patients recevant des perfusions d'ocrélizumab. On recommande de compléter un profil de vaccination au moins six semaines avant de commencer un traitement par ocrélizumab et de ne pas recevoir de vaccins vivants atténués si le traitement est entrepris.

Dépression

Certains patients ont présenté des idées suicidaires et des symptômes dépressifs lors du traitement par ocrélizumab dans les études OPERA I/II et ORATORIO^{8,9}. La monographie émet donc une mise en garde chez les patients dépressifs ou avec antécédents de dépression⁵. Dans certains cas, le traitement par ocrélizumab devrait être interrompu.

Néoplasies

Les patients atteints de néoplasie active ou en rémission devraient obtenir l'avis de leur médecin avant de commencer un traitement par ocrélizumab.

Traitement chez les populations spéciales

Pédiatrie

Le traitement par ocrélizumab n'a pas été étudié chez les patients de moins de 18 ans.

Grossesse et allaitement

Les risques associés au traitement par ocrélizumab chez la femme enceinte ou qui allaite ne sont pas connus. Néanmoins, les données animales suggèrent une déplétion des lymphocytes B chez l'embryon et le fœtus. Toute femme en âge de procréer devrait donc utiliser une forme de contraception efficace durant le traitement par ocrélizumab, et ce, jusqu'à six mois après la dernière perfusion.

Gériatrie

Le traitement par ocrélizumab n'a pas été étudié chez les patients de plus de 55 ans.

Insuffisance rénale

Certains patients atteints d'insuffisance rénale ont été inclus dans ORATORIO et OPERA I et II, et aucune différence significative dans la pharmacocinétique de l'ocrélizumab n'a été observée.

Insuffisance hépatique

Certains patients atteints d'insuffisance hépatique ont été inclus dans ORATORIO et OPERA I et II^{8,9}. Néanmoins, les effets de la fonction hépatique sur l'innocuité du traitement par ocrélizumab n'ont pas été directement étudiés.

Interactions médicamenteuses

Aucune étude ne décrit les interactions médicamenteuses de l'ocrélizumab.

Le **tableau IV** illustre la posologie et le coût du traitement par ocrélizumab comparativement à certains autres traitements déjà disponibles sur le marché canadien.

Nous présentons un rappel des conseils à donner aux patients dans l'encadré « Conseils aux patients ».

Conclusion

La SP est une maladie neurodégénérative multifactorielle et les personnes atteintes présentent des signes et des symptômes variés en nature (moteurs, visuels, cognitifs, fatigue ou autres), en intensité et en mode de présentation (poussées ou progressifs). Plusieurs thérapies ont été mises au point au fil des ans pour tenter de ralentir la progression de la maladie. L'ocrélizumab offre une approche ciblée et démontre son effi-

capacité pour ce qui est de la réponse inflammatoire, tout en atténuant les dommages neurologiques résultant de la pathophysiologie de la SP. L'ocrelizumab devient donc une option alternative aux thérapies existantes et se distingue par ses effets chez les patients atteints de la forme progressive primaire de la SP (seul traitement approuvé dans cette forme de SP). Le profil d'innocuité de l'ocrelizumab est favorable, mais une certaine prudence est de mise face à la possibilité de réactions importantes durant les perfusions et celle d'un risque accru de néoplasies lors des études cliniques. ■

Références

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

1. **Baldassari LE, Fox RJ. *Therapeutic Advances and Challenges in the Treatment of Progressive Multiple Sclerosis*. Drugs. 2018. Publié en ligne le 25 septembre 2018.**
2. Statistique Canada. Consulté en ligne. Octobre 2018. <https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/fr/tv.action?pid=1310046701>
3. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et coll., *Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria*. The Lancet Neurol. 2018 Feb; 17(2): 162-73.
4. Sedal L, Winkel A, Laing J, et coll. *Current concepts in multiple sclerosis therapy*. Degener Neurol Neuromuscul Dis. 2017 Sep 28; 7: 109-25.
5. Monographie Ocrevus (ocrelizumab) Roche Canada. Publiée en ligne, septembre 2018. http://www.rochecanada.com/content/dam/roche_canada/fr_CA/documents/Research/ClinicalTrialsForms/Products/ConsumerInformation/MonographsandPublicAdvisories/Ocrevus/OCREVUS_PM_F.pdf
6. Kappos LI, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, et coll. *Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial*. The Lancet. 2011 Nov 19; 378(9805): 1779-87.
7. Hawker K, O'Connor P, Freedman M, et coll. *Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial*. Ann Neurol. 2009; 66(4): 460-71.
8. **Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et coll. ORATORIO Clinical Investigators. *Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis*. N Engl J Med. 2017 Jan 19; 376(3): 209-20.**
9. **Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et coll. OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. *Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis*. N Engl J Med. 2017 Jan 19; 376(3): 221-34.**
10. Sheridan C. *Genentech's Ocrevus heralds new chapter in MS treatment*. Nat Biotechnol. 2017 May 9; 35(5): 393-4.
11. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et coll. *A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis*. N Engl J Med. 2006. 354(9): 899-910.
12. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et coll. *Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial*. The Lancet. 2012. 380(9856): 1829-39.

13. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DA, et coll. *Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial*. The Lancet. 2012. 380(9856): 1819-28.
14. *Tysabri et la LMP, mise à jour trimestrielle, septembre 2018, données internes de Biogen*.
15. Tuohy O, Costelloe L, Hill-Cawthorne G, et coll. *Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long term safety and efficacy*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015 Feb; 86(2): 2018-15.
16. *Liste des médicaments en vigueur le 27 septembre 2018. Régie de l'assurance-maladie du Québec. Consulté en ligne le 13 octobre 2018*.

15. Parmi les énoncés suivants, lequel est vrai concernant l'ocrélizumab ?

- L'ocrélizumab est indiqué pour le traitement de toutes les formes de sclérose en plaques.
- L'ocrélizumab est une immunoglobuline de type G1 dont la cible (l'antigène) est inconnue.
- Le mode d'administration de l'ocrélizumab est une perfusion intraveineuse.
- L'ocrélizumab est l'option de traitement la moins coûteuse actuellement disponible.
- La dose d'entretien de l'ocrélizumab à administrer varie selon la gravité des symptômes.

16. Lequel des énoncés suivants est faux concernant les études cliniques sur l'ocrélizumab ?

- L'ocrélizumab réduit le taux de rechutes chez les patients atteints de la forme progressive primaire.
- L'ocrélizumab a démontré un profil d'innocuité favorable dans les études cliniques.
- Santé Canada a émis une condition à l'égard du fabricant de l'ocrélizumab, exigeant plus de données probantes sur l'efficacité et l'innocuité pour l'indication de la forme progressive primaire.
- L'ocrélizumab ralentit la progression des symptômes et amenuise la perte de la fonction motrice des patients.
- L'ocrélizumab s'est montré supérieur à l'interféron bêta-1a dans la réduction de la réponse inflammatoire cérébrale.

17. Quel énoncé est vrai concernant les mises en garde sur l'utilisation de l'ocrélizumab ?

- L'ocrélizumab est indiqué chez la population pédiatrique.
- Les réactions liées à la perfusion sont immédiates et ne requièrent pas l'interruption du traitement.
- L'ocrélizumab peut occasionner la réactivation du virus de l'hépatite B.
- Les patients dépressifs ont démontré une amélioration de leurs symptômes à la suite du traitement par ocrélizumab.
- Aucun lien ne peut être établi entre le traitement par ocrélizumab et le risque de présenter une néoplasie.

18. Concernant les conseils à remettre au patient sur le traitement par ocrélizumab, lequel est vrai ?

- L'ocrélizumab améliore les symptômes de SP dès la première perfusion.
- La perfusion de méthylprednisolone avant l'ocrélizumab constitue une précaution visant à diminuer les risques d'infection.
- Le traitement par ocrélizumab entraîne l'apparition d'infections urinaires chez 50 % des patients.
- L'effet secondaire principal est le risque de réactions liées à la perfusion.
- La thérapie à l'ocrélizumab est sécuritaire lors d'une grossesse et ne nécessite donc pas la prise de contraception chez la femme traitée.



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

COORDONNATEUR, ÉDITORIAL

Sylvie Graveson

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

ÉDITRICE EXÉCUTIVE, HEALTHCARE GROUP

Donna Kerry

COORDONNATEUR, PUBLICITÉS NUMÉRIQUES

Dereck Archambault

DIRECTRICE DU MARKETING

Alexandra Voulou

DIRIGEANTS ENSEMBLEIQ

PRÉSIDENT DU CONSEIL
D'ADMINISTRATION

Alan Glass

DIRECTEUR DE L'EXPLOITATION
ET DIRECTEUR FINANCIER

Richard Rivera

DIRECTEUR DES SERVICES
NUMÉRIQUES

Joel Hughes

VICE-PRÉSIDENT DIRECTEUR,
ÉVÉNEMENTS ET CONFÉRENCES

Ed Seval

PRÉSIDENT ET CHEF DE
LA DIRECTION

David Shanker

PRÉSIDENTE, PATH TO PURCHASE
INSTITUTE

Terese Herbig

DIRECTRICE DE L'INNOVATION

Tanner Van Dusen

VICE-PRÉSIDENT, PRODUCTION

Derek Estey

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
janvier/février 2018.*

N'hésitez pas à exprimer votre opinion !



cleduc@ensembleiq.com