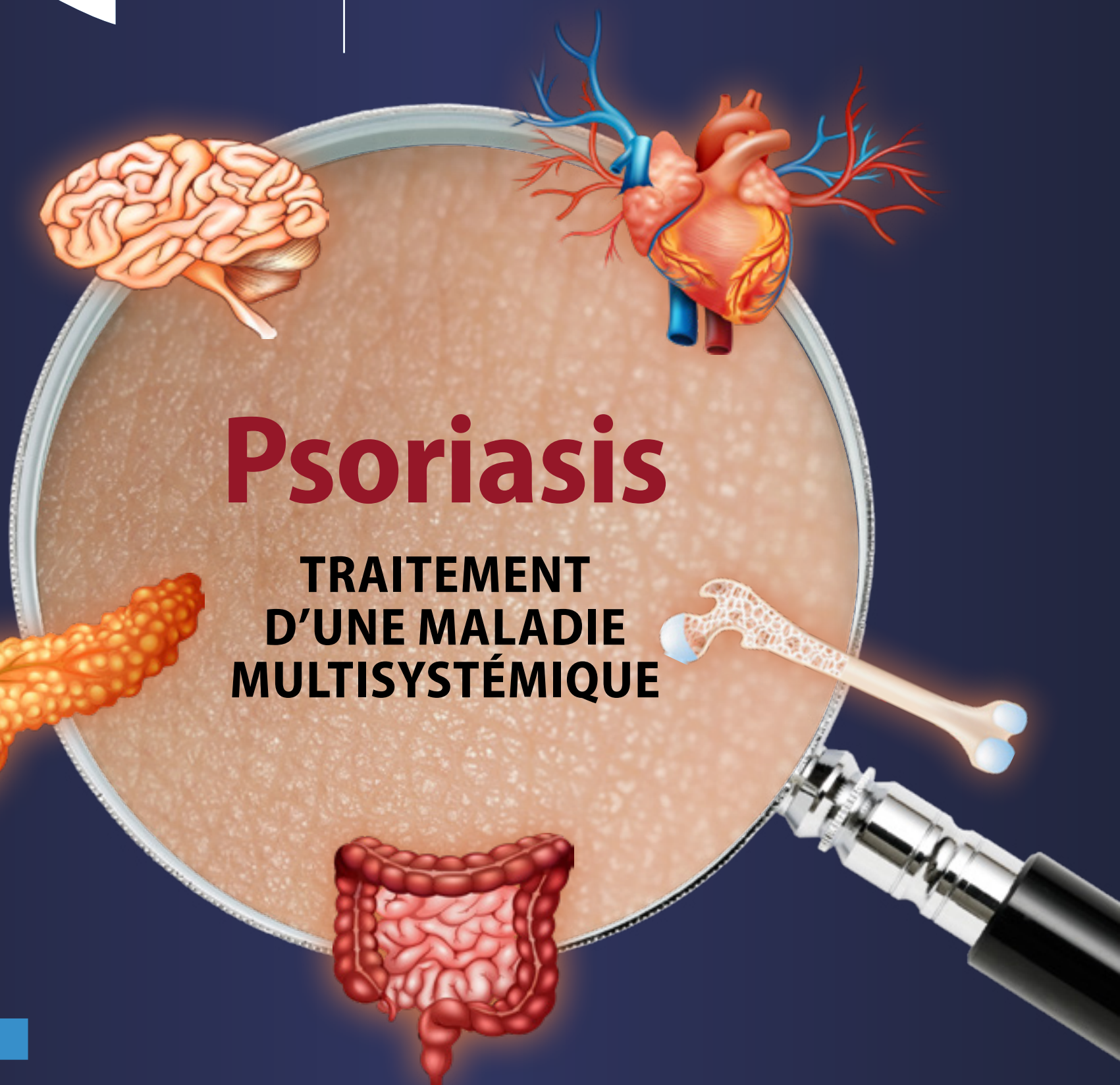




Québec
Pharmacie

La référence en formation continue

Mars – avril 2019 | vol. 66 | n° 2



Psoriasis

TRAITEMENT
D'UNE MALADIE
MULTISYSTÉMIQUE



IPP : sont-ils inoffensifs ?

MVL et PSN en insuffisance rénale

**Hyperparathyroïdie induite
par le sunitinib**

4 h DE FC

N° d'accréditation de l'OPQ: 7088

eCortex.ca

Éditorial

Fièrément
pharmacien

À vos soins

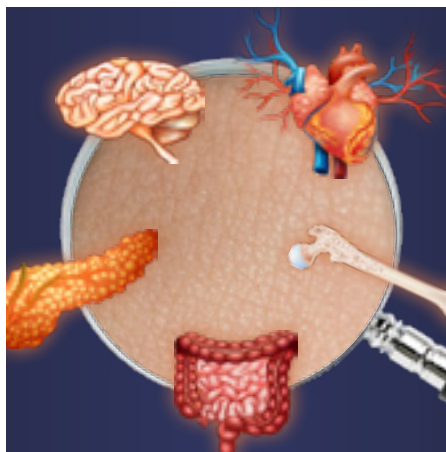
Inhibiteurs de la
pompe à protons :
sont-ils inoffensifs ?

À votre service sans ordonnance

Médicaments en
vente libre et
produits naturels en
insuffisance rénale

Les pages bleues

Psoriasis :
traitement
d'une maladie
multisystémique



Pharmacovigilance

Hyperparathyroïdie
induite par le
sunitinib

QUESTIONS DE



répondez sur
eCortex



*Une **fiabilité** à toute épreuve*

L'agilité d'un allié d'ici. La force d'un réseau.

sivem.ca



Fièrement pharmacien

Le mois de mars est le Mois de la sensibilisation au travail du pharmacien partout au pays. Son pendant québécois, la Semaine de la pharmacie, a lieu chaque année, durant la deuxième semaine de mars. L'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ), précédé notamment par l'Association des pharmaciens détaillants de Montréal et de la province de Québec (APDM-PQ), organise des campagnes de sensibilisation sur des thèmes variés, allant de « Le pharmacien, gardien de la santé publique » à « Votre ordonnance, sa dépendance ». Plus localement, il y a différentes initiatives (visite du département de pharmacie par le personnel de l'établissement, entrevue radiophonique sur le rôle du pharmacien, journée de consultation en pharmacie communautaire, etc.) qui visent toutes à nous faire connaître et certainement reconnaître comme des acteurs importants du système de santé.

En fouillant sur le Net, à la recherche d'écrits sur cette semaine de relation publique en pharmacie, je suis tombée sur un extrait, toujours très actuel, du président du comité organisateur de la Semaine nationale de la pharmacie de 1960, Georges Chalifoux :

« Malheureusement, depuis trop longtemps, le public ne peut nous juger que parce qu'il lit ou apprend d'autres sources sur nous et notre profession. Certains journaux ne sont enclins à parler de nous que lorsqu'éclate un scandale ou un supposé scandale. Heureusement, depuis quelque temps, de louables efforts sont faits en vue de redresser les faits et d'éclairer l'opinion des gens. Avec si peu de moyens de nous faire apprécier, sachons au moins profiter pleinement des trop rares occasions qui se présentent de nous faire valoir. LA SEMAINE DE LA PHARMACIE est une occasion "en or" pour nous unir et nous montrer tels que nous sommes, à la disposition du public. » (Source : *Bulletin de l'APDM-PQ*, septembre 1960)¹

Il invite les pharmaciens à saisir cette occasion pour mieux se faire connaître. Comme nos bons côtés ne sont pas souvent mis de l'avant, la confiance professionnelle peut en prendre un coup. Je trouvais important de faire une pause pour nous les remémorer.

Au-delà des enjeux financiers, les pharmaciens sont accessibles. Avec près de 7000 pharmaciens au Québec, propriétaires ou salariés, dans 1902 pharmacies communautaires en 2017², nous sommes les professionnels de la santé les plus disponibles.

Et cette disponibilité a un impact dans le système de soins québécois. Une étude indépendante³ publiée en septembre dernier, réalisée conjointement par des chercheurs du CIRANO, du CRCHUM et de HEC Montréal, à la demande de l'AQPP, est venue confirmer ce dont nous nous doutions depuis longtemps déjà. Les pharmaciens rendent le système de soins de santé plus efficace en réduisant le nombre de consultations médicales en cabinet et à l'urgence.

Avec l'élargissement de notre champ de pratique, incluant des activités cliniques de la Loi 41, combiné à notre expertise unique sur les signaux d'alarme qui doivent déclencher une consultation médicale et sur l'utilisation des médicaments, notamment en vente libre, nous avons un rôle de plus en plus prépondérant dans notre système de soins.

Également, nous nous classons continuellement parmi les professionnels en qui on a le plus confiance au Québec. Toujours, selon l'étude précédemment citée, près de 75 % des patients qui ont un problème de santé consultent en premier un pharmacien, avant tout autre praticien. Ces patients apprécient ces consultations avec un taux de satisfaction, élevé à très élevé, de 93 %. Il y a de quoi être fier !

Je continue d'avoir confiance en notre belle profession. En ce mois de mars, il faut se le dire et le dire bien fort : le pharmacien est incontournable. ■

1. Savard PA, Marando N. *Exiger des mains expertes* – Québec Pharmacie, octobre 1964. Mars 2017. *Histoire de la pharmacie au Québec*. Consulté le 17 février 2019. Disponible : <https://histoirepharmacie.wordpress.com/author/nmarando2013/page/2/>
2. OPQ. *Rapport annuel 2017-2018*. Ordre des pharmaciens du Québec. 2018, 86 pages. Consulté le 17 février 2019. Disponible : https://www.opq.org/doc/media/4004_38_fr-ca_0_opq_rapportannuel_20172018_final_web.pdf
3. Boulenger S, Motulsky A, Paré G. « Fréquence, nature et effets des conseils prodigués par les pharmaciens communautaires au Québec. Rapport de recherche #18-01, Chaire de recherche en santé connectée, 2018, HEC Montréal, 68 pages. Disponible : <http://www.monpharmacien.ca/wp-content/uploads/2018/09/Rapport-%C3%A9tude-Conseils-prodigu%C3%A9s-en-pharmacie.pdf>

pharmacie

La passion de développer vos affaires



SAISIR L'AVENIR

La conférence entièrement dédiée à la santé de votre pharmacie!

SAMEDI 11 MAI 2019 / MONTRÉAL

CENTRE MONT-ROYAL

DÉCOUVREZ

DES MODÈLES
D'AFFAIRES
ÉMERGENTS

ÉTABLISSEZ

UNE PRATIQUE
PHARMACEUTIQUE
MODERNE ET DURABLE

RÉSEAUZEZ

AVEC DES LEADERS
DE LA PHARMACIE
AU QUÉBEC

CONFÉRENCIERS EXPERTS INVITÉS :



SANTÉ VOYAGE

Pharmacienne propriétaire reconnue de ses pairs, **Brigitte Marchand** vous dévoilera ses outils pour offrir des consultations en matière de santé voyage et vous présentera les possibilités de remboursement.



TECHNOLOGIE ET DIABÈTE

Pharmacienne certifiée en gestion du diabète, **Farah Maatouk** vous enseignera comment jumeler vos compétences à la technologie pour établir des interventions ciblées auprès de vos patients diabétiques.



PROCHES AIDANTS

Cofondateur du Réseau Canadien des proches aidants, **Mark Stelow** vous aidera à identifier et à mieux comprendre leur rôle. Il vous fournira également des informations pratiques pour soutenir la santé et le bien-être de ces précieux alliés.



GESTION DU DIABÈTE

Pharmacienne propriétaire, **Jessie Haggai** vous présentera les possibilités d'optimisation de la gestion de l'insuline et des soins du diabète. Elle vous aidera à développer un régime autocontrôlé pour vos patients afin d'atteindre de meilleures cibles thérapeutiques.



CESSATION TABAGIQUE

Pharmacien expert en cessation tabagique, **Jean-Pierre Bernier** discutera des nouveaux outils disponibles afin d'aider vos patients à cesser de fumer. Il passera également en revue les possibilités de remboursement pour ce service hautement bénéfique pour vos patients.



SOINS PALLIATIFS

Robert Thiffault, pharmacien et coauteur du *Guide pratique des soins palliatifs*, vous éclairera sur la prise en charge de la clientèle en soins palliatifs dans le cadre de la loi 41 et sur le système de remboursement disponible pour ces services cliniques indispensables.

ET PLUS ENCORE ► PharmacieU.ca

Le contenu de cette journée de formation est en voie d'accréditation par l'OPQ (*jusqu'à 5 UFC*). C'est un rendez-vous à ne pas manquer !



50%
DE RABAIS
OFFRE VALABLE JUSQU'AU
1^{er} AVRIL 2019

AVEC LE CODE PROMO : **QP**

**Inscrivez-vous en ligne
dès maintenant !**

Texte rédigé par **Minh-Tâm Trân**, B. Pharm., coach en bien-être professionnel pour pharmacien et directeur général de l'APPSQ.

Révision : Christophe Augé, pharmacien, M. Sc., Ph. D., FOPQ, pharmacie Christophe Augé et Patricia Tremblay, Ascot Corner, et chargé de cours pour le programme de Qualification en pharmacie (QeP), Faculté de pharmacie, Université de Montréal.

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

Texte original soumis le 28 janvier 2019.

Texte final remis le 12 février 2019.

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.

Inhibiteurs de la pompe à protons : sont-ils inoffensifs ?

Introduction

Selon l'Institut canadien d'information sur la santé, en 2017, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) occupaient le huitième rang du palmarès des molécules ayant le plus contribué à la charge financière des régimes publics d'assurance médicaments canadiens, avec des dépenses s'élevant à 288 millions \$ pour un taux d'utilisation de 22 % (parmi les Canadiens ayant été indemnisés par un régime public). Durant la même année, alors que la population canadienne était de 36,7 millions d'habitants, environ un Canadien sur quatre avait reçu une indemnisation dans le cadre d'un régime public^{1,2}. Comme ce ne sont pas toutes les demandes qui sont indemnisées, on

QUESTION DE



Objectifs d'apprentissage

1. Comprendre l'impact de l'usage chronique injustifié des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sur la santé des patients et les finances publiques.
2. Connaître les principaux effets indésirables des IPP et leurs incidences.
3. Recommander un plan d'intervention pour déprescrire un IPP chez un patient.



Cas clinique 1/1

Mme AP, 65 ans, se présente à la pharmacie pour renouveler ses médicaments. À son dossier, on trouve : ramipril 5 mg die, calcium 500 mg/vitamine D 1000 UI bid, risédronate 35 mg 1 fois par semaine, rosuvastatine 10 mg die, oméprazole 20 mg die, metformine 500 mg bid et deux nouvelles ordonnances depuis un mois : vitamine B12 1200 mcg et Maglucate^{MD} 500 mg bid. Tous les médicaments ont été renouvelés pour 30 jours il y a un mois.

Elle vous demande de ne pas lui servir le ramipril et le calcium/vitamine D, puisqu'il lui en reste à la maison. Vous la questionnez sur le sujet et apprenez que, depuis l'ajout du magnésium et de la vitamine B12, elle ne prend plus régulièrement le ramipril et le calcium/vitamine D. Elle a considéré qu'« elle prenait trop de pilules ». Son médecin lui a mentionné, après avoir reçu le résultat de sa prise de sang, qu'il était impératif qu'elle prenne régulièrement la vitamine B12 et le magnésium.

Elle s'est dit alors qu'elle pouvait sauter les doses des autres médicaments, les prenant déjà depuis longtemps. Elle profite de cette occasion pour vous mentionner qu'elle est incommodée par des selles plus molles que d'habitude et vous demande ce qu'elle peut faire.

peut considérer, tout en restant prudent, qu'environ deux millions de Canadiens, couverts par un régime public, ont pris des IPP en 2017.

Des études menées aux États-Unis et au Royaume-Uni révèlent que chez 40 % à 55 % des patients traités en première ligne par des IPP, l'indication avait disparu en cours de traitement. En extrapolant ces chiffres à l'échelle du Canada et du Québec, il est raisonnable de considérer que 800 000 Canadiens, dont 200 000 Québécois, prennent des IPP sans indication ou pour une indication qui n'est plus actuelle.

Les effets indésirables liés à l'usage des IPP sont généralement rares. Cependant, ils pourraient être plus marqués chez les personnes âgées. Le **tableau 1** présente les principaux effets indésirables liés à l'usage à long terme des IPP et le *Number Needed to Harm* (NNH) correspondant, lorsque disponible.

En plus de mettre le patient à risque d'effet indésirable sans nécessairement apporter un bénéfice, l'IPP utilisé sans indication connue s'ajoute au « fardeau médicamenteux » du patient. Le nombre de médicaments prescrits est le plus important prédicteur d'incidences de prescription inappropriée et de risques d'effets indésirables chez les personnes âgées⁴. L'IPP prescrit pour une indication inadéquate ou pour une trop longue durée contribue à la polypharmacie et à tous les risques qui en découlent : non-adhésion au traitement, cascades médicamenteuses, erreurs de médicament, interactions médicamenteuses, visites à l'urgence et hospitalisations⁵.

I Principaux effets indésirables³

Effets indésirables	Number Needed to Harm (NNH) ajusté selon le risque de base
Déficience en vitamine B12 (les personnes plus âgées sont plus à risque)	4 sur 1 annuellement
Déficience en fer	N/D
Hypomagnésémie sévère (plus commune après 5 ans d'IPP)	73
Fracture de la hanche (ostéoporose)	2672
Fracture vertébrale (ostéoporose)	337
Incidence plus élevée de démences de toutes sortes (HR 1,38, 95 % IC 1,04-1,83; p = 0,02)	N/D
Incidence plus élevée de démence de type Alzheimer (HR 1,44; 95 % IC 1,01-2,06)	N/D
Augmentation de la déficience fonctionnelle chez les patients âgés fragiles à la sortie de l'hôpital (OR 2,44, 95 % IC 1,36-4,41)	15
Augmentation de la mortalité chez les patients âgés fragiles à la sortie de l'hôpital (HR 1,51, 95 % IC 1,03-2,77)	N/D
Infection à <i>C. difficile</i>	3925
Péritonite bactérienne spontanée (chez patient avec cirrhose et ascites)	9
Pneumonie acquise en milieu hospitalier	111

N. B. : La plupart des données du NNH ne précisent pas la durée d'exposition. En l'absence de cette information, la donnée peut, au minimum, s'appliquer pour un usage long terme.

Le **tableau II** résume les indications officielles pour les IPP et les durées de traitement associées⁶.

Lorsqu'il faut décider de continuer la prise d'un médicament, d'en diminuer la dose ou de le cesser, il est essentiel d'évaluer son indication et son efficacité, comparativement à ses risques présents et potentiels : effets indésirables, interactions médicamenteuses, nombre de pilules et de prises ainsi que le coût. Il faut aussi prendre en considération les valeurs et les préférences du patient et de sa famille. La décision de continuer, de diminuer la dose ou de cesser le médicament doit prendre en compte les objectifs de soins du patient⁴.



Indications officielles des IPP et durées de traitement recommandées

Indications avec données probantes	Durée de traitement
Reflux gastro-œsophagien	1 dose DIE pendant 4 à 8 semaines Possibilité d'augmenter à BID pour symptômes importants
Dyspepsie fonctionnelle ou sans ulcère et non investiguée	1 dose DIE pendant 4 à 8 semaines
Traitement de <i>Helicobacter pylori</i>	1 dose BID pendant 14 jours avec antibiothérapie
Ulcère peptique	1 dose DIE pendant 8 semaines
Prévention des ulcères peptiques liés aux AINS si présence de facteurs de risque	1 dose DIE durant la période de prise d'AINS
Prévention des ulcères après ligature variculaire endoscopique	1 faible dose DIE pendant 10 jours
Problèmes hypersécrétoires	IPP en prise chronique
Double thérapie antiplaquettaire	IPP durant la prise de la double thérapie antiplaquettaire

Les lignes directrices cliniques du *Canadian Family Physician* suggèrent l'algorithme de déprescription présenté dans le site <https://deprescribing.org/fr/> ⁷.

Conclusion

En 2017, la classe des IPP était le huitième poste de dépenses le plus élevé des régimes publics d'assurance médicaments canadiens. Durant la même année, un patient sur deux aurait pris un IPP qui ne lui aurait apporté non seulement aucun bénéfice, mais son lot de risques potentiels. Entamer une démarche d'évaluation systématique et de déprescription des IPP chez les patients améliorera considérablement leur vie tout en réduisant les dépenses de médicaments. L'intervention pour la déprescription requiert peu d'accompagnement par rapport à la cessation tabagique et aux sevrages de produits addictifs. L'opinion pharmaceutique qui en découle est un acte facturable. La déprescription des IPP est donc un acte à haute valeur ajoutée pour les patients et les régimes d'assurance, ainsi que pour le pharmacien dans son rôle clinique de professionnel de la santé.

Acte pharmaceutique facturable

Innocuité: diminuer le dosage (teneur ou posologie) d'un médicament prescrit... WT ■

S Mme AP considère qu'elle prend trop de médicaments depuis l'ajout de la vitamine B12 et du magnésium; elle a donc décidé de réduire sa prise de ramipril et de calcium/vitamine D. Elle mentionne avoir des selles plus molles depuis peu.

O Femme de 65 ans. Elle prend ses médicaments depuis longtemps et régulièrement jusqu'au dernier mois.

Ramipril 5 mg	1 caps DIE	Hypertension artérielle
Calcium 500 mg/Vit D 1000 UI	1 co BID	Prévention ostéoporose
Risédrone 35 mg	1 co q1sem	Prévention ostéoporose
Rosuvastatine 10 mg	1 co DIE	Dyslipidémie
Oméprazole 20 mg	1 caps DIE	Dyspepsie il y a 5 ans
Metformine 500 mg	1 co BID	Diabète

Depuis le dernier mois, elle prend de la vitamine B12, 1200 mcg DIE, et du gluconate de magnésium (Maglucate^{MD}), 500 mg BID, pour une carence en vitamine B12 et une hypomagnésémie objectivées par une prise de sang.

A La prise d'IPP à long terme peut causer, particulièrement chez les personnes âgées, une carence en vitamine B12 et en magnésium. Elle augmente également les risques de fracture et d'infections (*C. difficile* et pneumonie). L'ajout de magnésium peut avoir contribué à ramollir ses selles. La charge supplémentaire de pilules diminue son adhésion aux traitements. Selon l'indication pour laquelle l'oméprazole a été prescrit, il est probable que celui-ci ne soit plus nécessaire. Les risques de l'oméprazole sont supérieurs aux bénéfices du médicament. Étant donné que diminuer la force de l'oméprazole ne diminuera pas le nombre de médicaments par jour, une prise PRN serait préférable. Lorsque ses taux de vitamine B12 et sa magnésémie seront de retour à la normale, la vitamine B12 et le Maglucate^{MD} pourront être cessés. D'ici là, elle pourrait envisager de prendre le Maglucate^{MD} 500 mg ½ co BID pour voir si ses selles redeviennent normales.

P Proposer à Mme AP de prendre l'oméprazole DIE PRN seulement en cas de symptômes et de reprendre son ramipril et calcium/vitamine D régulièrement en lui rappelant les raisons pour lesquelles ces deux médicaments sont importants pour sa santé. Lui indiquer aussi qu'avec la prise PRN de l'oméprazole, lorsque ses taux de vitamine B12 et sa magnésémie seront rétablis, elle aura encore moins de médicaments à prendre. Pour les selles molles, on lui suggère d'essayer de prendre une dose plus faible de Maglucate pour commencer, ½ co BID, et on lui explique que le fait de réaugmenter le calcium devrait contribuer à contrer l'effet du magnésium sur ses selles. Expliquer les mesures non pharmacologiques pour minimiser les risques de récurrence de la dyspepsie.

Suivi : À 4 semaines, vérifier si elle a eu des brûlures d'estomac, des régurgitations, des douleurs épigastriques, de la dyspepsie ou une douleur à la déglutition. À 12 semaines, vérifier la même liste de symptômes et la fréquence d'utilisation des PRN. Si réapparition des symptômes de façon fréquente, envisager d'approfondir l'investigation ou retourner à la dose d'oméprazole 20 mg DIE. Rédiger une opinion pharmaceutique pour le médecin, lui suggérant de diminuer la dose d'oméprazole 20 mg à DIE PRN ainsi que la dose de magnésium.

Opinion pharmaceutique

Docteur,

Mme AP a commencé à prendre de la vitamine B12 1200 mcg DIE et du magnésium 500 mg BID pour une carence en vitamine B12 et une hypomagnésémie objectivées par une prise de sang le mois dernier. Elle mentionne être incommodée par des selles anormalement molles. Après analyse complète de son dossier, l'oméprazole 20 mg DIE, instauré il y a cinq ans pour une dyspepsie, ne semble plus indiqué. L'utilisation de l'oméprazole à long terme peut en effet contribuer à une carence en vitamine B12, à une hypomagnésémie, à une augmentation du risque de fracture relié à l'ostéoporose et à une augmentation du risque d'infections. Considérant l'âge de la patiente, je vous suggère de remplacer la prise régulière par une prise PRN. Je me propose de faire le suivi pour toute réapparition des symptômes de dyspepsie chez cette patiente. Par ailleurs, pour remédier à ses selles molles, je lui ai suggéré de réduire temporairement la dose de magnésium à 250 mg BID. N'hésitez pas à me contacter au besoin.

En toute collaboration,

Le pharmacien

Références

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

1. Institut canadien d'information sur la santé. [En ligne.] Ottawa (ON) : ICIS; 2018. *Dépenses en médicaments prescrits au Canada, 2018 : Regard sur les régimes publics d'assurance médicaments* [Cité le 30 janvier 2019.] Disponible : <https://www.cihi.ca/sites/default/files/document/pdex-report-2018-fr-web.pdf>
2. Statistique Canada. [En ligne.] Ottawa (ON) : Gouvernement du Canada; 2018. *Coup d'œil sur le Canada 2018 : Population*. [Cité le 30 janvier 2019.] Disponible : <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/12-581-x/2018000/pop-eng.htm>
3. Benmassaoud A, McDonald EG, et Lee TC. *Potential harms of proton pump inhibitor therapy: Rare adverse effects of commonly used drugs*. CMAJ [En ligne.] 2016 [Cité le 30 janvier 2019.] 188(9): 657-62. Disponible : <http://www.cmaj.ca/content/188/9/657>
4. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, et coll. *Reducing Inappropriate Polypharmacie: The Process of Deprescribing*. JAMA Intern Med. [En ligne.] 2015 [Cité le 30 janvier 2019.] 175(5): 827-34. Disponible : <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/2204035>
5. Farrell B, Pottie K, et coll. *Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline*. Can Fam Physician [En ligne.] 2017 [Cité le 30 janvier 2019.] 63(5): 354-364. Disponible : <http://www.cfp.ca/content/63/5/354>
6. Benmassaoud A, McDonald EG, et Lee TC. Appendix 1 (as supplied by the authors): *Outpatient evidence-based indications for proton pump inhibitor (PPI) initiation and chronic use*. CMAJ [En ligne.] 2015 [Cité le 30 janvier 2019.] Disponible : <http://www.cmaj.ca/content/cmaj/suppl/2015/11/23/cmaj.150570.DC1/150570-rev-1-at.pdf>

7. Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid J, Rojas-Fernandez C, Walsh K, et coll. Déprescrire les inhibiteurs de la pompe à protons. Lignes directrices de pratique clinique fondées sur les données probantes. Can Fam Physician [En ligne.] 2017 [Cité le 30 janvier 2019.] 63: e253-65. Disponible : https://deprescribing.org/wp-content/uploads/2018/11/deprescribing-algorithms-2018_Fr.pdf



eCortex.ca

Répondez à ces questions en vous rendant sur eCortex.

Date limite : 21 mars 2020. Donne 4 h.

N° d'accréditation : 7088

1. Parmi les énoncés suivants à propos de l'usage des IPP, lequel est faux ?

- 22 % des bénéficiaires actifs des régimes publics d'assurance médicaments canadiens ont fait une demande de remboursement pour une ordonnance d'IPP en 2017.
- Les IPP occupent le huitième rang des dépenses de médicaments assumées par les régimes publics d'assurance médicaments canadiens.
- Il est recommandé de traiter l'ulcère peptique par une dose BID d'IPP pour au moins 12 semaines.
- Les IPP augmentent les risques de pneumonie acquise en milieu hospitalier.
- Les IPP augmentent les risques d'hypomagnésémie.

2. Lequel parmi les énoncés suivants est vrai ?

- À l'arrêt d'un IPP, aucun suivi n'est nécessaire.
- L'usage d'IPP peut augmenter les risques de fracture vertébrale.
- La prise d'IPP n'est pas reliée à un risque accru de démence.
- Parmi 100 personnes traitées par IPP pendant un an, quatre auront une déficience en vitamine B12.

3. Parmi les énoncés suivants, lequel est faux ?

- La prise d'un IPP lorsque non nécessaire peut affecter l'adhésion aux traitements.
- Lorsqu'on décide de continuer l'IPP, d'en diminuer la dose ou de le cesser, il est important de prendre en considération les valeurs et les préférences du patient et de sa famille.
- Chez tous les patients prenant un AINS de façon régulière, il est impératif d'avoir une protection à long terme avec un IPP.
- Lors d'une double thérapie antiplaquettaire, il est impératif qu'il ait une protection à long terme avec un IPP.



*Des médicaments génériques d'ici.
Depuis 35 ans.*

 **pharma
science**

Texte rédigé par **Catherine Awad**, B. Pharm., M. Sc., pharmacienne à l'Hôpital Anna-Laberge (CISSS de la Montérégie-Ouest).

Texte révisé par Philippe Nguy, Pharm. D., M. Sc., pharmacien en hémodialyse à l'Hôpital général juif de Montréal.

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

Texte original soumis le 19 octobre 2018.

Texte final remis le 11 janvier 2019.

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 :

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

Médicaments en vente libre et produits naturels en insuffisance rénale

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est définie comme une anomalie de la structure rénale ou comme un déclin du débit de filtration glomérulaire (DFG) persistant depuis au moins trois mois et ayant un impact sur la santé¹.

Les différents stades de l'insuffisance chronique sont présentés au **tableau 1**.

Le diabète est responsable de 38 % des cas d'IRC et il en est la principale cause². Les autres causes d'IRC sont, entre autres, l'hypertension, les glomérulonéphrites, les maladies rénales polykystiques et les maladies vasculaires^{3,4}. Près de 48 000 Canadiens



Objectifs d'apprentissage

1. Discuter de l'utilisation sécuritaire des médicaments en vente libre (MVL) et des produits de santé naturels (PSN) chez les patients insuffisants rénaux chroniques.
2. Déterminer les MVL et les PSN à éviter, ainsi que les options à privilégier chez ces patients.



Cas clinique 1/2

M. DL se présente à votre pharmacie et vient vous demander conseil. Il mentionne avoir moins d'énergie ces derniers temps. Il se demande s'il devrait prendre un supplément vitaminique pour l'aider à se sentir plus en forme. En même temps, il vous parle de brûlures d'estomac occasionnelles, surtout après les repas. Il a consulté une pharmacienne il y a deux semaines et celle-ci lui a suggéré plusieurs mesures non pharmacologiques. Il a mis ces mesures en application, mais il n'est toujours pas soulagé. Il n'a rien essayé d'autre jusqu'à présent, mais son beau-frère lui a suggéré de prendre du Maalox^{MD}. Il aimerait avoir votre opinion sur ce médicament. En le questionnant, vous apprenez qu'il est insuffisant rénal et qu'il est hémodialysé trois fois par semaine (lundi, mercredi et vendredi matin) en clinique externe depuis l'an passé.

souffrent d'IRC². Les personnes âgées ont une plus grande incidence d'IRC, car le DFG diminue d'environ 8 mL/min par décennie d'âge après 40 ans. Cela est dû à une perte de masse rénale liée à l'âge et à une réduction du nombre et de la taille des néphrons⁵.

Les reins sont le passage primaire pour l'élimination de plusieurs médicaments et toxines⁴. Les changements physiologiques qui surviennent en IRC entraînent donc des changements pharmacocinétiques et pharmacodynamiques pour certains médicaments. Ainsi, pour les médicaments et/ou les métabolites actifs, dont l'excrétion est dépendante du système rénal, l'ajustement des doses est nécessaire afin de prévenir l'accumulation pouvant entraîner une toxicité. De plus, certains médicaments peuvent être contre-indiqués chez les patients IRC en raison d'un risque plus élevé d'effets indésirables⁶. Les médicaments peuvent enfin avoir un effet délétère sur la fonction rénale, déséquilibrer l'état de restriction liquidienne et risquer de perturber l'équilibre électrolytique⁷.

I Stades d'insuffisance rénale chronique

Stade	Débit de filtration glomérulaire estimée (DFGe)
1 – Normal	≥ 90 mL/min/1.73m ²
2 – Légère	60-89 mL/min/1.73m ²
3a – Légère à modérée	45-59 mL/min/1.73m ²
3b – Modérée à sévère	30-44 mL/min/1.73m ²
4 – Sévère	15-29 mL/min/1.73m ²
5 – Terminale	< 15 mL/min/1.73m ²

Adapté de Akbari A, Clase CM, Acott P, et coll. Canadian Society of Nephrology Commentary on the KDIGO Clinical Practice Guideline for CKD Evaluation and Management. *Am J Kidney Dis.* 2015; 65(2): 177-205

Indication : Dyspepsie	Commentaires/recommandations
Antiacides (Maalox^{MD}, Tums^{MD}, Roloids^{MD}) ■ Hydroxyde d'aluminium ■ Hydroxyde de magnésium ■ Carbonate de calcium (Tums^{MD}) ■ Bicarbonate de sodium, acide citrique, acide acétylsalicylique (Alka-Seltzer effervescent^{MD})	Hydroxyde d'aluminium et de magnésium : À éviter, risque d'accumulation¹¹ Carbonate de calcium : À utiliser avec prudence; peut être utilisé pour une utilisation ponctuelle¹¹ Attention à la surcharge en calcium et risque de calcification vasculaire si patient déjà sous chélateur calcique Alka-Seltzer effervescent^{MD} : À éviter, peut causer une alcalose métabolique, de l'hypertension et de l'hyperkaliémie^{8,11}. De plus, contient 325 mg d'acide acétylsalicylique par comprimé (cf. AINS)
Anti-H2 ■ Ranitidine (Zantac^{MD}) ■ Famotidine (Pepcid AC^{MD}) *Attention au Pepcid Complet^{MD} qui contient des antiacides en plus de la famotidine	Ranitidine : excrétion rénale 30-80 % inchangée¹¹ Ajustements de doses requis^{22,39} : ■ Clcr entre 30 et 50 mL/min : 150 mg die, dose BID si patient le requiert, mais avec prudence ■ Clcr < 30 mL/min : 75 mg PO BID ou 150 mg PO die Famotidine : excrétion rénale 25-30 % inchangée²² Ajustements de doses requis²² : ■ Clcr > 60 mL/min : pas d'ajustement ■ Clcr entre 30 et 60 mL/min : 20 mg PO die ■ Clcr < 30 mL/min : 20 mg PO q2jours ou 10 mg PO die
IPP (Pantoloc^{MD}, Dexilant^{MD}, ...)	Pas d'ajustement de dose pour tous les IPP Réévaluer l'utilisation à long terme Réserver l'utilisation pour indications reconnues
Subsalicylate de bismuth (Pepto-Bismol^{MD})	À éviter, contient de l'acide salicylique qui peut être dommageable pour les reins¹¹

Les patients avec IRC constituent une population avec de multiples comorbidités et des profils médicamenteux lourds⁵. Ils prennent en moyenne 10 à 13 médicaments prescrits et sont souvent suivis par plusieurs médecins. Une étude menée auprès de patients suivis en pré-dialyse a montré que 83 % des patients avec IRC modérée prenaient au moins un MVL, alors que 22 % et 29 % de ceux avec IRC modérée et sévère, respectivement, utilisaient des PSN⁸. Le taux de mortalité associé à l'usage inapproprié de médicaments est 40 % plus élevé chez les patients avec un DFG inférieur à 60 mL/min/1,73 m², comparativement à celui des patients sans IRC⁹. L'organisation Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) recommande que les adultes avec IRC demandent l'avis d'un médecin ou d'un pharmacien avant d'utiliser des MVL et suggère de ne pas utiliser de PSN¹.

Cet article fera un survol des différents médicaments susceptibles d'être utilisés en vente libre par les patients IRC.

Dyspepsie (tableau)

Antiacides

Les antiacides sont généralement à éviter en IRC. L'hydroxyde d'aluminium peut s'accumuler et causer une toxicité osseuse. Le magnésium risque aussi de s'accumuler, pouvant altérer le métabolisme osseux et la conduction nerveuse, et causer du prurit^{7,8,10}. Les sels de sodium peuvent causer une alcalose métabolique, de l'hypertension et de l'hyperkaliémie⁸.

Souvent, les patients ayant un désordre minéral-osseux lié à l'IRC reçoivent déjà du carbonate de calcium pour lier les phosphates alimentaires et prévenir l'hyperphosphatémie. Le KDIGO suggère toutefois d'en limiter la dose, puisqu'une exposition excessive au calcium augmente les risques de calcification vasculaire et d'événements cardiovasculaires¹².

Le calcium peut aussi augmenter les risques de calculs rénaux chez les IRC⁷. Ainsi, le carbonate de calcium peut constituer une option de traitement en cas d'acidité gastrique à court terme, mais il convient de l'utiliser avec précaution.

Antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine (anti-H2)

Les anti-H2 (ranitidine, famotidine) peuvent être utilisés chez les patients IRC, mais à dose modifiée.

Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Les IPP peuvent être utilisés chez les patients IRC sans modification de dose. Par ailleurs, des données probantes montrent de plus en plus une association entre les IPP et un risque augmenté d'insuffisance rénale aiguë, de développement ou de progression d'IRC. Bien que ces données soient de nature observationnelle, la prudence est de mise. Comme ils sont souvent utilisés sans indication reconnue ou au-delà de la durée recommandée, la cessation des IPP lorsqu'il n'y a pas d'indication claire est d'autant plus appropriée en IRC¹³.

Rhume et grippe (tableau)

Les produits pour le soulagement des symptômes du rhume et de la grippe sont souvent une combinaison d'ingrédients actifs. Il est préférable d'opter pour les produits à ingrédient unique afin de limiter l'exposition à des médicaments non nécessaires.

Indication : rhume et grippe	Commentaires/recommandations
Dextrométhorphan (Benylin ^{MD} , Balminyl DM ^{MD})	À privilégier pour une toux sèche ¹¹ Pas d'ajustement de dose ²² Choisir un produit sans sucre, si diabète
Guaifénésine (Mucinex ^{MD} , Balminyl Exp ^{MD})	À privilégier pour une toux productive ¹¹ Pas d'ajustement de dose ²² Choisir un produit sans sucre, si diabète
Codéine (plusieurs médicaments en annexe II; p. ex., Calmylin avec codéine ^{MD} et Tylenol n° 1 ^{MD} , 222 ^{MD})	À éviter si possible. Diminution de la clairance en IRC ^{15,22} Attention aux autres médicaments pouvant être contenus dans les produits codéinés exonérés, entre autres ¹⁶ : ■ Pseudoéphédrine ■ Chlorure d'ammonium ■ Acide acétylsalicylique
Chlorure d'ammonium (dans certains sirops pour la toux avec codéine)	Éviter. Risque de lithiases urinaires et d'acidose métabolique ⁸
Décongestionnants oraux (pseudoéphédrine, phényléphrine) Décongestionnants topiques Oxymétazoline 0,05 % (Dristan ^{MD}) Xylométazoline 0,1 % (Otrivin ^{MD})	Éviter les décongestionnants oraux. Risque d'augmentation de la tension artérielle Préférer l'eau saline. Si l'eau saline n'est pas efficace : xylométazoline ou oxymétazoline en vaporisateur nasal pour un maximum de 3 à 5 jours ¹¹

Toux

Pour le soulagement de la toux sèche, le dextrométhorphan constitue un choix sécuritaire et n'a pas de contre-indication connue en IRC.

Pour une toux productive, l'utilisation de guaifénésine semble aussi sécuritaire⁸. Des cas de néphrolithiase à la guaifénésine ont été rapportés, mais la majorité d'entre eux étaient liés à un abus chronique et au dépassement des doses recommandées¹⁴.

Quant à la codéine, ses métabolites incluent : codéine-6-glucuronide (81 %), normorphine (2,44 %), morphine-3-glucuronide (2,1 %), norcodéine (2 %), morphine-6-glucuronide (0,8 %) et morphine (0,56 %). La codéine et ses métabolites sont excrétés par les reins. De petites études ont montré une diminution de la clairance rénale de la codéine ainsi que de plusieurs de ses métabolites chez des insuffisants rénaux. De plus, quelques cas de narcolepsie profonde ont été rapportés chez des patients insuffisants rénaux ayant pris de la codéine¹⁵. Il est à noter que les produits codéinés

exonérés, disponibles en annexe II, peuvent aussi contenir d'autres ingrédients à éviter chez les patients IRC, ce qui limite d'autant plus leur utilisation en vente libre. Entre autres, le chlorure d'ammonium présent dans certains sirops codéinés peut causer des lithiases urinaires et de l'acidose métabolique^{8,16}. Pour l'ensemble de ces raisons, il est préférable d'éviter la prise de codéine en IRC.

Décongestionnants oraux et topiques

Les décongestionnants topiques et systémiques sont des agents sympathomimétiques qui agissent sur les récepteurs adrénergiques de la muqueuse nasale et produisent de la vasoconstriction. Les agents topiques sont peu absorbés et moins susceptibles d'augmenter la tension artérielle¹⁷. Les agents systémiques, tels que la pseudoéphédrine et la phényléphrine, sont à éviter, car ils peuvent augmenter la tension artérielle à des niveaux dangereux pour les patients IRC qui présentent déjà souvent de l'hypertension⁷.

Douleur (tableau)

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS inhibent l'enzyme cyclo-oxygénase. Cette inhibition diminue la concentration de prostaglandines rénales dans l'artériole afférente au glomérule rénal. Ainsi, les AINS réduisent la pression de la perfusion au glomérule en bloquant la vasodilatation médiée par les prostaglandines. Les patients avec hypertension, IRC préexistante, insuffisance cardiaque congestive, maladies hépatiques, athérosclérose, et les patients âgés sont davantage dépendants de cette vasodilatation pour maintenir la perfusion rénale et sont ainsi plus vulnérables au blocage induit par les AINS^{4,7}. Les AINS inhibent aussi la libération de rénine médiée par les prostaglandines, nuisant ainsi à l'excrétion rénale du potassium. Une hyperkaliémie est donc communément présente chez les patients insuffisants rénaux employant ces agents⁴.

Les AINS ont été associés à une progression de l'IRC et à l'IRA⁴. À court terme, la rétention sodique, l'œdème et l'IRA sont des problèmes bien documentés associés aux AINS¹⁸. L'usage des AINS peut augmenter le risque d'IRA jusqu'à 58 % chez les patients de plus de 65 ans, chez qui la fonction rénale est diminuée⁴. Les AINS peuvent causer une atteinte rénale aiguë, et le risque augmente avec des doses croissantes et des durées d'utilisation plus longues^{4,18}. Chez les patients IRC, les AINS sont donc des molécules à éviter.

Indication : douleur	Commentaires/recommandations
AINS systémiques	Éviter, risque d'IRA et de progression de l'IRC L'aspirine 80 mg PO die prescrite en prévention cardiovasculaire peut être utilisée ¹¹ .
AINS topiques Diclofénac (Voltaren Emulgel ^{MD})	Utiliser le gel à 1,16 % Maximum 7 jours et sur une petite région ¹¹ Éviter l'occlusion, ne pas utiliser sur une peau blessée Si utilisation prolongée, surveiller la créatinine
Acétaminophène (Tylenol ^{MD})	Moins de 5 % du médicament est excrété inchangé dans l'urine ²² . À privilégier pour soulagement de fièvre ou de douleur Si pris sur une longue période, on peut envisager de modifier la fréquence ^{22,40} : ■ Clcr entre 10 et 50 mL/min : q6h ■ Clcr < 10 mL/min : q8h
Méthocarbamol (Robaxin ^{MD} , Robaxacet ^{MD})	Pas de contre-indication connue ⁸ La demi-vie n'est pas allongée de façon significative en IRC ²² Privilégier l'utilisation d'un produit non combiné. Si utilisation d'un produit combiné, prendre seulement ceux avec acétaminophène.
Eucalyptus Camphre Menthol	Eucalyptus, camphre : pas de contre-indication connue en IRC ⁸ Menthol : sécurité inconnue en IRC ⁸
Salicylates topiques (salicylate de méthyl, salicylate de triéthanolamine)	À éviter Méthylsalicylate : toxicité rapportée en IRC ²⁵ Salicylate de triéthanolamine : contre-indiqué en IRC sévère ²²

Voltaren Emulgel^{MD}

Le Voltaren Emulgel^{MD} (gel de diclofénac diéthylamine 1,16 % p/p et 2,32 % p/p pour les formulations dites « régulier » et « extra-fort », respectivement) présente une absorption percutanée de 6 % après une application de 2,5 g de gel 1,16 % sur 500 cm² de peau. L'absorption est proportionnelle à la surface traitée et au degré d'hydratation de la peau. Le gel à 2,32 % entraîne une absorption similaire. Une occlusion de 10 heures entraîne une augmentation de trois fois la quantité absorbée¹⁹. Des études menées sur le diclofénac topique ont montré que le niveau atteint dans le sang est de 0,4 % à 2,2 % de la concentration sérique maximale atteinte avec le diclofénac oral, d'où une exposition systémique moindre²⁰. Le diclofénac et ses métabolites sont excrétés dans l'urine¹⁹.

Il est à noter que la monographie du produit fait état de rapports de cas d'effets secondaires rénaux ou urinaires graves signalés, tels que l'insuffisance rénale aiguë,

l'hématurie, la protéinurie, la néphrite interstitielle, le syndrome néphrotique et la nécrose papillaire¹⁹. Il est par ailleurs peu probable que l'impact de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du diclofénac topique soit cliniquement significatif¹⁹. Ainsi, l'utilisation d'AINS topiques serait préférable à celle des AINS oraux, en particulier chez les patients de 75 ans et plus ou chez ceux présentant des comorbidités, des problèmes rénaux ou un risque cardiovasculaire élevé²⁰. Une utilisation du gel à 1,16 % sur de courtes périodes et sur de petites régions d'application semble raisonnable. Pour les utilisations prolongées chez un patient non dialysé, il pourrait être prudent de surveiller sa créatinine.

Acétaminophène

L'insuffisance rénale se produit chez environ 1 % à 2 % des patients prenant des surdoses d'acétaminophène. Le mécanisme de toxicité rénale de l'acétaminophène n'est pas très bien compris. L'atteinte rénale est fréquemment observée en présence d'hépatotoxicité induite par l'acétaminophène, quoique quelques cas d'atteinte rénale seule aient aussi été rapportés^{21,22}.

En somme, utilisé à dose thérapeutique, l'acétaminophène est le meilleur choix d'analgésique pour les patients avec insuffisance rénale et/ou hypertension artérielle. Il pourrait être prudent d'allonger l'intervalle posologique, surtout si la prise est chronique.

Méthocarbamol

Aucune différence significative n'a été trouvée en matière d'élimination et d'absorption du méthocarbamol entre des patients avec fonction rénale normale et d'autres sous hémodialyse chronique²³. Cette molécule n'a pas de contre-indication connue en IRC⁸.

Camphre/eucalyptus/menthol

L'eucalyptus et le camphre en usage topique n'ont pas de contre-indications connues en IRC⁸. La sécurité du menthol en IRC est par ailleurs inconnue⁸. Pour des utilisations ponctuelles, ces produits ne semblent pas préoccupants en IRC.

Salicylate de méthyle/triéthanolamine

Le salicylate est éliminé dans l'urine, principalement sous forme d'acide salicylurique et de glucuronide salicylphénolique. Dix heures après l'application topique, le salicylate de méthyle est absorbé à 12%-20 %²⁴. Le degré d'absorption augmente après plusieurs applications²². Une fois absorbé, le méthylsalicylate emprunte la voie circulatoire et est transporté dans le foie où il est hydrolysé en acide salicylique. Celui-ci est éliminé par voie rénale sous forme d'acide salicylurique (75 %), d'acide salicylique (10 %) et de phénol salicylique (10 %)²⁴.

Un cas de décès a été rapporté chez un homme de 80 ans avec néphropathie diabétique dialysé trois fois par semaine, ayant ingéré accidentellement de l'huile

Indication : nausées/ vomissements/ diarrhées	Commentaires/recommandations
Dimenhydrinate (Gravol ^{MD})	Aucun ajustement de dose
Gingembre (Gravol Gingembre ^{MD})	Peu de données, mais il semble sécuritaire. Une utilisation occasionnelle est acceptable ²⁶ .
Lopéramide (Imodium ^{MD})	Aucun ajustement de dose

contenant 35 % p/v de salicylate de méthyle, qu'il utilisait aussi chroniquement de façon topique. Puisque les niveaux de salicylates sont demeurés élevés malgré un lavage gastrique, un traitement au charbon de bois activé et une dialyse urgente, il a été conclu que la cause de l'intoxication aux salicylates était liée à une absorption dermique continue à la suite de l'application chronique de cette huile chez un patient IRC²⁵.

Le salicylate de triéthanolamine est quant à lui contre-indiqué en IRC sévère²². Il serait ainsi prudent d'éviter les salicylates topiques chez les insuffisants rénaux.

Nausées/vomissements/diarrhées (tableau **Ild**)

Dimenhydrinate

Le dimenhydrinate peut être utilisé en IRC et les réductions de doses en IR ne sont probablement pas indiquées, selon les données pharmacocinétiques sur la diphenhydramine^{11,22}.

Gingembre

Dans une étude portant sur l'effet du gingembre sur la réduction des triglycérides chez 36 patients en dialyse péritonéale, les patients recevaient 1000 mg de gingembre par jour (type non précisé). Aucun effet indésirable n'a été rapporté selon les auteurs. Le Gravol Gingembre^{MD} contient 340 mg de racine de gingembre séchée; l'utilisation occasionnelle de ce produit ne semble pas problématique chez un patient IRC²⁶.

Lopéramide

L'excrétion du lopéramide et de ses métabolites dans l'urine correspond à environ 2 % de la dose administrée; l'ajustement posologique n'est donc pas requis en IRC²².

Constipation (tableau)

La constipation est un problème courant chez les patients IRC. Les causes possibles incluent les restrictions alimentaires (moins de potassium et de phosphore, par conséquent moins de fibres), la restriction liquidienne, l'activité physique souvent réduite ainsi que la prise de certains médicaments utilisés en IRC, tels que le fer, les chélateurs de phosphates et les résines pour lier le potassium. Le but du traitement de

Médicaments en vente libre et utilisation en IRC¹⁶.

Indication : constipation	Commentaires/recommandations
Cascara sagrada	À éviter. Peut causer des désordres électrolytiques ^{8,22} .
Polyéthylène glycol 3350 (Restoralax ^{MD} , Lax-a-day ^{MD})	N'est pas absorbé ^{11,27} . Préparation pour colonoscopie (usage hors-indication) : 238 g de poudre dans 2 litres de liquide clair. Prendre la moitié la veille de l'examen et l'autre moitié 5 heures avant (250 mL toutes les 10 minutes) ³⁰
Lactulose	N'est pas absorbé ²⁷ . Peut être utilisé de façon chronique ²⁷
Docusate sodique ou calcique	Requiert un apport adéquat en eau pour être efficace. Pourrait ne pas être aussi efficace chez patients avec restrictions liquidiennes (p. ex., patients dialysés) ²⁷
Sennosides Bisacodyl	Aucun ajustement de dose. Pour usage ponctuel seulement, non recommandé pour usage chronique ²⁷ .
Suppositoires glycérine	Pour usage ponctuel seulement, non recommandé pour usage chronique ²⁷ .
Lavement Microlax^{MD} (citrate de sodium, sodium de laurylsulfoacétate, sorbitol)	Pour usage ponctuel seulement ²⁷ Contient du sorbitol Ne pas utiliser en concomitance avec polystyrène sulfonate vu le risque de nécrose intestinale ⁴¹
Fibres (psyllium, gomme de guar, polycarbophile de calcium) Metamucil ^{MD} , Prodiem ^{MD} , Fibre 4 ^{MD}	Bonne solution de rechange, sauf si restriction liquidienne ou dialyse. Doit être pris avec au moins 250 mL d'eau pour prévenir l'impaction fécale ²⁷ . Le psyllium peut aussi contenir des niveaux élevés de potassium ⁸ .
Dérivés phosphorés ■ Lavement de phosphates : Fleet Enema ^{MD} ■ Phosphate de sodium oral : (Phoslax ^{MD} pms-Phosphates ^{MD})	À éviter; contient du phosphore, risque d'accumulation Un seul lavement per rectum risque peu de se traduire par une absorption significative de phosphore ²⁷ . Depuis 2009, les solutions orales de phosphates de sodium ne sont plus autorisées au Canada pour usage purgatif, à cause entre autres des rapports sur les désordres électrolytiques et les atteintes rénales liés à son utilisation à cette fin ³⁰ .

la constipation est de maintenir un mouvement des selles régulier, soit tous les un à deux jours, ce qui minimisera les risques d'hyperkaliémie, en favorisant leur élimination²⁷. En effet, chez les patients IRC, la capacité du côlon à sécréter le potassium et son rôle dans l'homéostasie du potassium augmentent à mesure que la fonction rénale diminue²⁸. En traitement initial, si le patient ne présente aucune selle après trois jours, le polyéthylène glycol 3350 (PEG-3350) ou le lactulose peut être utilisé. Il convient de titrer selon l'effet. Pour la constipation chronique, une thérapie de maintenance avec l'un ou l'autre de ces agents en prise régulière peut être considérée. Le docusate peut être ajouté au besoin pour des selles dures. Si la constipation persiste malgré cela, on peut envisager les thérapies rectales, telles que des suppositoires ou un micro-lavement de citrate de sorbitol et de laurilsufoacétate de sodium (Microlax^{MD}). Les sennosides ou le bisacodyl peuvent être ajoutés pour un soulagement à court terme, s'il y a absence d'impaction fécale²⁷.

Les fibres (psyllium, polycarbophile de calcium, gomme de guar) peuvent être utilisées en IRC sauf s'il y a une restriction liquidienne. Les laxatifs contenant du magnésium et du phosphate sont à éviter vu le risque d'accumulation de ces électrolytes chez les insuffisants rénaux²⁷. Par ailleurs, bien qu'il soit préférable de l'éviter en IRC, l'utilisation ponctuelle rectale d'un lavement à base de phosphates de sodium (p. ex. : Fleet Enema^{MD}) risque peu d'entraîner une absorption significative de phosphates²⁷.

Préparation pour colonoscopie (tableau)

Les patients recevant des agents oraux pour la préparation à une colonoscopie sont à risque de développer de l'hypovolémie et une déplétion du volume intravasculaire, pouvant entraîner syncope, ischémie myocardique et IRA secondaire à une nécrose tubulaire aiguë. Le risque est plus grand avec les solutions orales aux phosphates de sodium, mais il est aussi présent avec la combinaison de picosulfate de sodium, d'acide citrique et d'oxyde de magnésium (p. ex. : Pico-Salax^{MD}). Le risque d'hypovolémie est moindre avec les préparations de PEG avec électrolytes. Chez les hémodialysés, la possibilité de déplétion intravasculaire secondaire aux agents de préparation est de plus associée à un risque de thrombose de l'accès de dialyse (fistule ou greffon artérioveineux)²⁹.

Citrate de magnésium et picosulfate de sodium/acide citrique/oxyde de magnésium

Ces préparations contiennent des sels de magnésium et peuvent causer une hausse transitoire des niveaux sériques de magnésium. Elles présentent un risque

Indication : colonoscopie	Commentaires/recommandations
PEG avec électrolytes (Colyte ^{MD} , Golytely ^{MD} , MoviPrep ^{MD})	Pour la préparation à la colonoscopie : option de choix pour patients pouvant tolérer l'ingestion de grands volumes liquidiens MoviPrep et Bi-PegLyte requièrent un volume total plus faible (2 litres de fluides) et sont une option valable si restriction liquidienne ²⁹ Chez patients dialysés : vérifier si l'horaire des dialyses devrait être ajusté en conséquence ²⁹
Picosulfate de sodium, acide citrique, oxyde de magnésium et citrate de magnésium (Pico-Salax ^{MD} , Purg-Odan ^{MD} , Citro-Mag ^{MD} , CitroDan ^{MD})	À éviter. Risque d'hypermagnésémie ²⁷ .

d'hypermagnésémie chez les patients IRC et peuvent potentiellement causer une toxicité au magnésium^{29,30}.

Polyéthylène glycol (PEG) avec électrolytes

Les solutions de PEG avec électrolytes sont iso-osmotiques et passent dans l'intestin sans absorption ou sécrétion nette; les mouvements d'électrolytes et de fluides sont donc atténués. Il existe aussi un risque d'hypervolémie et de surcharge liquidienne lié à la prise de grands volumes de PEG avec électrolytes chez les patients anuriques. Cette option serait préférable chez les patients en stade 4 ou 5 ne recevant pas de dialyse et dont on suppose qu'ils peuvent tolérer l'ingestion de grands volumes de fluides. MoviPrep^{MD} et Bi-PegLyte^{MD} requièrent un volume total plus faible (deux litres de fluides) et seraient par ailleurs préférables chez ces patients. Chez les patients dialysés, puisque le PEG peut augmenter le volume intravasculaire, il pourrait être judicieux de vérifier avec leur équipe de dialyse si l'horaire des dialyses devrait être ajusté en conséquence²⁹.

PEG sans électrolytes

Le PEG sans électrolytes est utilisé à des fins purgatives sans indication officielle. Moins de données et d'expériences cliniques soutiennent cette approche. La sécurité chez les patients insuffisants rénaux n'a pas été étudiée pour cette indication. (voir **tableau Ilf** pour un exemple de régime)³⁰.

Allergies (**tableau Ilg**)

Antihistaminiques

Les antihistaminiques de première génération (chlorphéniramine, diphenhydramine) sont sécuritaires, mais ils peuvent causer de la somnolence¹¹. Pour les antihistaminiques de deuxième génération, il est généralement nécessaire de diminuer la dose.

IIg Médicaments en vente libre et utilisation en IRC¹⁶.

Indication : allergies	Commentaires/recommandations
Chlorphéniramine	Excrétion rénale : 3 %-18 %; inchangé, 50 % sous forme de métabolites ^{22,39} . Pas d'ajustement de dose recommandé en IRC ^{22,39,40}
Diphenhydramine	Excrétion urinaire : 2 %; inchangé, 50 %-65 % sous forme de métabolites inactifs ^{22,40} Pas de modification de dose en IRC ⁴⁰
Cétirizine	Excrétion rénale : 50 %-70 %; inchangé ³⁹ Dose ⁴² : Clcr < 31 mL/min ou patient hémodialysé : 5 mg PO die
Desloratadine	Excrétion rénale : 40 % principalement sous forme de métabolites ^{39,22} Dose ^{22,39} : Clcr > 10 mL/min : 5 mg PO die Clcr < 10 mL/min : débiter par 5 mg PO q2jours, peut être augmentée selon tolérance
Loratadine	Excrétion : 80 % de la dose éliminée de façon égale par voie rénale et par les fèces sous forme de métabolites ²² Dose ⁴² : ■ Clcr < 30 mL/min : 10 mg PO q2jours
Fexofénadine	Excrétion rénale : 10 %; inchangé ^{39,40} Dose ^{39,42} : ■ Clcr entre 10 et 50 mL/min : 60 mg PO die bid ■ Clcr < 10 mL/min : 60 mg PO die
Corticostéroïdes nasaux (Nasacort ^{MD} et Flonase ^{MD} en annexe II)	Sécuritaires en IRC ¹¹
Cromoglycate de sodium (Rhinaris-CS anti-allergique ^{MD})	Sécuritaire en IRC ¹¹

Stéroïdes nasaux

Les stéroïdes nasaux (Nasacort^{MD} et Flonase^{MD} disponibles en annexe II) de même que le cromoglycate de sodium (Rhinaris-CS anti-allergique^{MD}) constituent des options sécuritaires permettant de soulager la congestion nasale liée aux allergies¹¹.

Suppléments vitaminiques (tableau **IIh)**

L'utilisation de suppléments vitaminiques chez les patients IRC n'est pas une pratique uniforme^{31,32}.



Cas clinique 2/2

Vous consultez le dossier de M. DL. Son profil pharmaceutique révèle qu'il prend régulièrement du Jamplavite^{MD} 1 comprimé PO die am, prescrit par son néphrologue. Vous expliquez à M. DL qu'il prend déjà une multivitamine et que celle-ci est adaptée à l'état de ses reins. Le fait de prendre un autre type de multivitamines non adapté ne serait pas approprié et pourrait causer une accumulation dans l'organisme. Vous lui suggérez de continuer avec son supplément prescrit, et de le prendre au coucher (au lieu du matin). En effet, les vitamines contenues dans le Jamplavite sont pour la plupart dialysables et pourraient être éliminées avec les dialyses matinales. Vous lui recommandez de discuter avec son médecin dans le cas où son problème de manque d'énergie persisterait.

Pour les brûlures d'estomac, vous lui déconseillez d'utiliser du Maalox^{MD}, puisque ce médicament contient du magnésium et de l'aluminium, qui peuvent s'accumuler dans les cas d'insuffisance rénale. Au dossier, vous constatez qu'il prend déjà du carbonate de calcium 500 mg PO tid aux repas (prescrit par son néphrologue comme chélateur de phosphates); vous évitez donc de lui recommander la prise de Tums^{MD} afin d'éviter les risques d'hypercalcémie et de calcification vasculaire. Vous lui recommandez plutôt de la ranitidine 75 mg PO die am pour débiter; la dose pourra être augmentée jusqu'à 75 mg bid au besoin après une semaine, si non efficace.

L'IRC peut avoir plusieurs effets sur les besoins vitaminiques. Les vitamines hydrosolubles sont filtrées dans le filtrat glomérulaire et une certaine réabsorption au niveau tubulaire se produit. En insuffisance rénale, il peut y avoir une dysfonction tubulaire, ce qui peut entraîner une déficience de ces vitamines. Par ailleurs, dans les IRC avancées, l'excrétion est diminuée et les niveaux peuvent être augmentés. Chez les patients dialysés, les déficiences vitaminiques les plus souvent observées concernent la vitamine C, l'acide folique (B9), la pyridoxine (B6) et la vitamine D activée (calcitriol ou alfacalcidol)³². Les vitamines liposolubles sont les vitamines A, D, E et K. Une fois absorbées, elles entrent dans le système lymphatique. Puisqu'elles peuvent s'emmagasinier, les niveaux toxiques sont souvent atteints plus rapidement qu'avec les vitamines hydrosolubles³².

Vitamine A

Les niveaux de vitamine A sont déjà élevés en IRC vu la clairance rénale diminuée; par conséquent, les suppléments de vitamine A sont contre-indiqués^{31,33,34}. Les symptômes d'hypervitaminose A incluent la décalcification osseuse, l'hypercoagulation, l'aménorrhée, le prurit, les nausées, les vomissements, une vision brouillée et une perte d'appétit³².

Suppléments vitaminiques	Commentaires/recommandations
Multivitamines (Centrum ^{MD}) Vitamines oculaires (Vitalux-AREDS ^{MD} , Ocuville ^{MD})	À éviter Accumulation possible de vitamines A, E, C ainsi que de minéraux (magnésium, phosphore, potassium) lorsque celles-ci en contiennent. Les multivitamines Jamplavite ^{MD} ou Replavite ^{MD} sont recommandables en IRC (dialysables, donner après dialyse si patient dialysé).

Vitamine C

Certaines données mentionnent que la vitamine C peut améliorer la gestion de l'anémie chez les patients avec insuffisance rénale terminale, mais les craintes d'oxalose (dépôts d'oxalate dans divers organes) restreignent son utilisation à de petites doses dans cette population. Ces doses auraient par contre un effet limité sur l'érythropoïèse^{31,32}. Aucun consensus n'a été trouvé quant à la dose qui serait sécuritaire en IRC pour limiter le risque d'oxalose. Certains auteurs recommandent de limiter la vitamine C à 75-90 mg par jour³². À noter que la multivitamine Replavite^{MD} contient 100 mg de vitamine C et que les pertes de vitamine C à chaque dialyse varient entre 80 et 200 mg³². À la lumière de ces informations, il est raisonnable de limiter les doses de vitamine C à 100 mg par jour de façon chronique chez les non-dialysés et à 200 mg par jour chez les dialysés.

Vitamine D

La déficience en vitamine D est très prévalente chez les IRC³⁴. Elle est associée à une hausse de la mortalité, à des maladies cardiovasculaires et possiblement à la progression de l'insuffisance rénale. Les précurseurs de la vitamine D sont le cholécalciférol (D3) et l'ergocalciférol (D2). Ceux-ci sont convertis en 25-hydroxyvitamine D (25-OH-D) par hydroxylation hépatique. La forme active de la vitamine D (1,25-hydroxy-vitamine D3 ou 1,25 OH D3), synthétisée à partir des précurseurs par hydroxylation principalement rénale mais aussi extrarénale, est responsable des effets sur le métabolisme phosphocalcique de la vitamine D³⁴. Par ailleurs, quelques études tendent à montrer que la supplémentation de précurseurs de vitamine D pourrait aussi être bénéfique pour les patients IRC³³. Ainsi, il n'est pas rare que des patients IRC se voient prescrire à la fois un supplément de vitamine D activée (calcitriol ou alfacalcidol) et un précurseur (cholécalciférol ou ergocalciférol). Il est donc prudent de ne pas supplémenter davantage en vente libre, puisque des niveaux élevés de vitamine D peuvent causer une augmentation de l'absorption du

calcium, qui stimule la production de calculs rénaux et la calcification des vaisseaux sanguins³².

Vitamine E

La vitamine E agit comme antioxydant. Les niveaux sanguins de vitamine E chez les patients IRC ne seraient pas différents de ceux des sujets sains. Le métabolite de cette vitamine, le carboxyéthyl-hydroxychroman (CEHC) augmente significativement avec le déclin de la fonction rénale. On suppose aussi que l'accumulation de ce métabolite peut interférer avec les fonctions de la vitamine E chez les patients IRC avec urémie. Les résultats des essais randomisés contrôlés étudiant la vitamine E en prévention cardiovasculaire en IRC sont divisés, montrant tantôt un bénéfice cardiovasculaire nul, tantôt une augmentation de l'insuffisance cardiaque et de la mortalité³³.

À noter, les patients dialysés peuvent se voir prescrire un supplément de vitamine E pour de courtes durées afin de soulager les crampes musculaires. Quelques petites études menées chez les patients hémodialysés ont montré une efficacité de la vitamine E (400 UI) prise pendant deux mois pour réduire la fréquence et la sévérité des crampes. L'innocuité chez les patients non dialysés ou pour une période plus longue n'a pas été étudiée³⁵.

Les suppléments de vitamines B et C (Replavite^{MD}, Jamplavite^{MD}) sont recommandables en IRC. À noter que comme ces vitamines sont pour la plupart dialysables à divers degrés³², on préférera les administrer après les traitements de dialyse. Les multivitamines (p. ex., Centrum^{MD}) ainsi que les formules dites oculaires (p. ex., Vitalux^{MD}) ne devraient pas être utilisées chez les patients IRC, puisqu'elles contiennent, à diverses teneurs, de la vitamine A ou bêta-carotène, de la vitamine E et des doses plus élevées de vitamine C. Certaines contiennent aussi des minéraux (dont le magnésium, le phosphore et le potassium) pouvant s'accumuler en présence d'IRC.

Produits de santé naturels

Le taux d'utilisation des PSN par les patients IRC varie entre 18 % et 57 % dans la littérature médicale. De plus, il a été rapporté qu'entre 50 % et 87,5 % des patients atteints de maladie rénale ne discutent pas de leur utilisation de PSN avec leurs professionnels de la santé³⁶.

Il est difficile d'évaluer les données de la documentation sur les PSN, car les formulations ne sont pas toutes normalisées et beaucoup sont des combinaisons de

III Liste non exhaustive des produits naturels à éviter en IRC³⁸

Ail	Curcuma (rhizome)	Citronnelle	Pissenlit (racine et feuille)
Arbre bombax	Épine-vinette (Barberry)	Luzerne cultivée	Pourpier (feuille)
Armoise	Feuilles de chicorée	Lyciet de Chine	Prêle des champs
Astragale	Génipa	Menthe pouliot	Racine de réglisse
Baie de genévrier	Ginseng américain	Momordique	Raifort (racine)
Bourrache (feuille)	Gotu Kola	Moutarde noire	Raisin d'Oregon (mahonia à feuilles de houx)
Bourse-à-pasteur	Graine de lin	Noni	Ruta Graveolens
Bucha (feuille)	Graine de tournesol	Oignon (feuille)	Sassafras
Carthame (fleur)	Grande camomille	Ortie	Scullcap
Cerfeuil	Grande ortie (feuille)	Oseille de l'Inde (graine)	Thé de Java (feuilles)
Chardon béni	Griffe du chat	Papaye (fruit, feuille)	Uva ursi
Chardon-Marie	Huile d'onagre (Evening primrose)	Patience crépue	Varech
Chèvrefeuille du Japon (fleur)	Huperzine	Persil (racine)	Verge d'or (Goldenrod)
Coriandre	Kudzu (ou Kuzu)	Phytolaque d'Amérique	Yohimbine

Adapté de National Kidney Foundation. Herbal medicine and kidney disease. [En ligne. Page consultée le 18 octobre 2018.]
<https://www.kidney.org/atoz/content/herbalsupp>

plusieurs PSN. De plus, les données publiées sur les PSN dans la population générale se penchent souvent davantage sur l'efficacité que sur l'innocuité³⁶.

Le site www.herbalckd.com mis au point par des pharmaciens hospitaliers de Vancouver peut servir de guide pour la recherche de données sur les PSN chez les patients IRC dialysés ou non. Chaque PSN est coté selon qu'il est probablement sécuritaire, possiblement sécuritaire, possiblement nocif ou probablement nocif^{36,37}.

De plus, la National Kidney Foundation (NKF) présente une liste non exhaustive de produits naturels à éviter en IRC, à cause de leur contenu en potassium ou phosphore, de leur potentiel à augmenter la tension artérielle ou de leur néphrotoxicité (voir **tableau III**)³⁸.

Conseils aux patients¹¹

- Les médicaments sont souvent éliminés par les reins. En insuffisance rénale, lorsque les reins fonctionnent moins bien, il se peut que certains médicaments s'accumulent dans l'organisme, pouvant ainsi causer des effets indésirables.
- Consultez toujours votre pharmacien ou votre médecin avant d'utiliser un MVL ou un PSN; il est possible que certains produits ne soient pas appropriés en insuffisance rénale ou encore que la dose doive être ajustée.
- Avant d'utiliser un MVL ou un PSN, consultez votre professionnel de la santé pour connaître les mesures non pharmacologiques qui pourraient vous aider.
- Évitez les médicaments combinés (par exemple, certains MVL contre le rhume) et préférez les produits à médicament unique.
- Informez votre médecin ou l'équipe de soins qui vous suit pour votre maladie rénale sur tout nouveau MVL ou PSN que vous prenez.

Conclusion

Les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique représentent une population avec plusieurs comorbidités et des profils médicamenteux complexes. La prise de MVL et de PSN est très prévalente dans cette population; il convient donc de bien conseiller ces patients sur les choix de produits (voir **Conseils aux patients** ). Il est important d'insister sur les mesures non pharmacologiques à privilégier lorsque cela est approprié avant d'essayer un MVL ou un PSN. Dans les cas de patients prenant des MVL ou des PSN de façon chronique, il peut s'avérer judicieux d'en informer son néphrologue. ■

Références

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

1. Akbari A, Clase CM, Acott P, et coll. Canadian Society of Nephrology Commentary on the KDIGO Clinical Practice Guideline for CKD Evaluation and Management. *Am J Kidney Dis.* 2015; 65(2): 177-205.
2. The Kidney Foundation of Canada, *Facing the Facts*. [En ligne. Page consultée le 10 octobre 2018.] <https://www.kidney.ca/file/Facing-the-Facts-2018.pdf>
3. Hudson JQ, Wazny LD. Chronic Kidney Disease. Dans: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, et coll., eds. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 10^e éd. The McGraw-Hill Companies, Inc, 2017 [En ligne. Page consultée le 10 octobre 2018.] <http://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1861>
4. Pai AB. Keeping kidneys safe: The pharmacist's role in NSAID avoidance in high-risk patients. *J Am Pharm Assoc.* 2015; 55(1): e15–e25.
5. Hanlon JT, Wang X, Handler SM, et coll. Primarily Renally Cleared Medications for Older Veterans Affairs Nursing Home Patients. *J Am Med Dir Asso.*, 2011; 12: 377-83.
6. Tesfaye WH, Castellino RL, Wimmer BC, et coll. Inappropriate prescribing in chronic kidney disease: A systematic review of prevalence, associated clinical outcomes and impact of interventions. *Int J Clin Pract.* 2017; 71(7).

7. Zuber K, Liles AM, Davis J. Medication dosing in patients with chronic kidney disease. JAAPA 2013; 26(10): 19-25.
8. Laliberte MC, Normandeau M, Lord A, et coll. Use of over-the-counter medications and natural products in patients with moderate and severe chronic renal insufficiency. Am J Kidney Dis. 2007; 49(2): 245-56.
9. Quintana-Barcena P, Lord A, Lizotte A. et coll. Prevalence and Management of Drug-Related Problems in Chronic Kidney Disease Patients by severity Level: A subanalysis of a clustered randomized controlled trial in community pharmacies. J Manag Care Spec Pharm. 2018; 24(2): 173-81.
10. Navarro-González JF, Mora-Fernández C, García-Pérez J. Clinical Implications of Disordered Magnesium Homeostasis in Chronic Renal Failure and Dialysis. Semin Dial. 2009; 22: 37-44.
11. BC Renal Agency. Non-Prescription Medications and Your Kidneys. [En ligne. Page consultée le 18 octobre 2018.] [http://www.bcrenalagency.ca/resource-gallery/Documents/Over-the-Counter%20\(Non-Prescription\)%20Medications%20and%20Your%20Kidneys_1.pdf](http://www.bcrenalagency.ca/resource-gallery/Documents/Over-the-Counter%20(Non-Prescription)%20Medications%20and%20Your%20Kidneys_1.pdf)
12. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl. 2017; 7(1): 1-59.
13. Toth-Manikowski SM, Grams ME. Proton Pump Inhibitors and Kidney Disease – GI Upset for the Nephrologist? Kidney Int Rep. 2017; 2: 297-301.
14. Small E, Sandefur BJ. Acute renal failure after ingestion of guaifenesin and dextromethorphan. The Journal of Emergency Medicine. 2014; 47(1): 26-9.
15. Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. Journal of Pain and Symptom Management 2004; 28(5): 497-504.
16. Ordre des pharmaciens du Québec. Base de données des médicaments en vente libre. [En ligne. Page consultée le 10 octobre 2018.] <http://prod.opq.org/mvl/ProduitsView.aspx>
17. May JR. Allergic Rhinitis. Dans: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, editors. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 10^e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017. [En ligne. Page consultée le 10 octobre 2018.] <http://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1861>
18. Gooch K, Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, Alfonso H, Tonelli M, et coll. NSAID use and progression of chronic kidney disease. The American Journal of Medicine. 2007; 120(3): 280.e1-7
19. GlaxoSmithKline. Monographie Voltaren Emulgel^{MD}. Mississauga, Ontario. 2 juin 2017.
20. Rannou F, Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Efficacy and safety of topical NSAIDs in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. Seminars in arthritis and rheumatism 2016; 45(4 Suppl): S18-21.
21. Kelkar M, Cleves MA, Foster HR, et coll. Acute and chronic acetaminophen use and renal disease: A case-control study using pharmacy and medical claims. JMCP. 2012; 18(3): 234-46.
22. Micromedex (IBM Corporation) [En ligne.] Monographies de médicaments. Colorado, USA. Truven Health Analytics. [Cité le 10 octobre 2018.] Disponible: <http://www.micromedexsolutions.com/>
23. Sica DA, Comstock TJ, Davis J, Manning L, Powell R, Melikian A, et coll. Pharmacokinetics and protein binding of methocarbamol in renal insufficiency and normals. Eur J Clin Pharmacol. 1990; 39(2): 193-4.
24. Shawn L. Essential Oils. In: Hoffman RS, Howland M, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR. eds. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 10^e New York, NY: McGraw-Hill; 2015. [En ligne. Page consultée le 10 octobre 2018.] <http://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1163>.
25. Chin RL, Olson KR, Dempsey D. Salicylate toxicity from ingestion and continued dermal absorption. The Cal J Emerg Med. 2007; 8(1): 23-5.

26. Tabibi H, Imani H, Atabak S, Najafi I, Hedayati M, Rahmani L. Effects of Ginger on serum lipids and lipoproteins in peritoneal dialysis patients: A randomized controlled trial. *Perit Dial Int.* 2016; 36(2): 140-5.
27. BC Renal Agency. Management of Constipation in Patients with Chronic Kidney Disease [En ligne. Page consultée le 18 octobre 2018.] <http://www.bcrenalagency.ca/resource-gallery/Documents/Management%20of%20Constipation%20in%20Patients%20with%20Chronic%20Kidney%20Disease.pdf>
28. National Kidney Foundation. Clinical Update on Hyperkalemia [En ligne. Page consultée le 17 décembre 2018.] https://www.kidney.org/sites/default/files/02-10-6785_HBE_Hyperkalemia_Bulletin.pdf
29. Connor A, Tolan D, Hughes S, et coll. Consensus guidelines for the safe prescription and administration of oral bowel-cleansing agents. *Gut.* 2012; 61(11): 1525-32.
30. Pharmacist's Letter. Comparison of Bowel Preps. October 2017. [En ligne. Page consultée le 11 octobre 2018.] <http://pharmacistsletter.therapeuticresearch.com/pl/ArticlePDF.aspx?cs=&s=PL&DocumentFileID=0&DetailID=300301&SegmentID=0>
31. Handelsman GJ, Levin NW. Guidelines for vitamin supplements in chronic kidney disease patients: What is the evidence? *J Ren Nutr.* 2011; 21(1): 117-9.
32. Kosmadakis G, Da Costa Correia E, Carceles O, Somda F, Aguilera D. Vitamins in dialysis: Who, when and how much? *Ren Fail.* 2014; 36(4): 638-50.
33. Steiber AL, Kopple JD. Vitamin Status and Needs for People with Stages 3-5 Chronic Kidney Disease. *J Ren Nutr.* 2011; 21(5): 355-68.
34. Holden RM, Ki V, Morton AR, Clase C. Fat-soluble vitamins in advanced CKD/ESKD: A review. *Semin Dial.* 2012; 25(3): 334-43.
35. BC Renal Agency. Management of Muscle Cramps in Patients with Chronic Kidney Disease. [En ligne. Page consultée le 18 octobre 2018.] <http://www.bcrenalagency.ca/resource-gallery/Documents/Management%20of%20Muscle%20Cramps%20in%20Patients%20with%20Chronic%20Kidney%20Disease.pdf>
36. Leung S, Shalansky K, Vashisht P, Leung M, Marin JG. Creation of a Natural Health Products Database for Assessing Safety for Patients with Chronic Kidney Disease or Renal Transplant. *Can J Hosp Pharm.* 2017;70(5):343-8.
37. **Safety of Herbal Products in Patients with Chronic Renal Disease.** [En ligne. Page consultée le 18 octobre 2018.] www.herbalckd.com
38. **National Kidney Foundation. Herbal medicine and kidney disease.** [En ligne. Page consultée le 18 octobre 2018.] <https://www.kidney.org/atoz/content/herbalsupp>
39. Ashley C, Currie A. *Renal Drug Handbook*, 3^e éd. New York: Radcliffe Publishing Oxford, 2009.
40. Aronoff GR. *Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults*. 4^e ed. Philadelphia. American College of Physicians, 1999.
41. Microlax^{MD}. Information for healthcare professionals. [En ligne. Page consultée le 18 octobre 2018.] <https://www.microlax.ca/healthcare-professionals>
42. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, et coll., eds. *Drug information handbook: a comprehensive source for all clinicians and healthcare professionals*. 20^e éd. Hudson: Lexi-Comp/American Pharmacists Association; 2011.

4. Lequel des énoncés suivants est vrai ?

- La famotidine est contre-indiquée en insuffisance rénale chronique.
- Lorsqu'un IPP est utilisé chez un patient IRC, la dose devrait être réduite d'emblée.
- En automédication, l'utilisation du carbonate de calcium devrait être limitée pour une courte durée vu les risques de calcification vasculaire et d'événements cardiovasculaires.
- Le gel topique de diclofénac (Voltaren Emulgel^{MD}) est contre-indiqué chez les patients IRC.

5. Lequel des énoncés suivants est vrai ?

- La grande majorité des patients avec une maladie rénale discutent de leur utilisation de PSN avec leurs professionnels de la santé.
- Chez un patient hémodialysé, il est préférable de prendre le supplément vitaminique Replavite^{MD} juste avant sa séance de dialyse.
- Le psyllium (Metamucil^{MD}) constitue le meilleur choix d'agent pour le soulagement de la constipation chez tous les patients IRC.
- Les corticostéroïdes nasaux sont sécuritaires en IRC pour le soulagement de la rhinite allergique.

6. Lequel des énoncés suivants est faux ?

- Les multivitamines oculaires (p. ex. : Vitalux^{MD}) peuvent être données sans danger aux patients IRC.
- Le Maalox^{MD} est à éviter chez les insuffisants rénaux, car contient du magnésium et de l'aluminium pouvant s'accumuler.
- Le méthocarbamol n'a pas de contre-indication connue en IRC.
- Un essai de courte durée de vitamine E pourrait occasionnellement être recommandé sur avis médical afin de soulager les crampes musculaires chez les patients dialysés.

7. Lequel des énoncés suivants est faux ?

- Le PEG sans électrolytes utilisé à des fins purgatives constitue une option pour laquelle moins de données cliniques sont disponibles, et la sécurité chez les patients IRC n'a pas été étudiée pour cette indication.
- Les antihistaminiques de deuxième génération ne requièrent pas d'ajustement en IRC.
- Le dimenhydrinate constitue une option pour soulager les nausées chez les patients IRC.
- Étant donné que la pseudoéphédrine et la phényléphrine peuvent augmenter la tension artérielle, ces molécules sont des options à éviter chez les patients IRC.

Comprendre le cheminement de la prise d'antibiotiques d'ordonnance à l'infection par *C. difficile*

Publicité

Avec:

D^r Pierre-Jean Maziade
Microbiologiste-infectiologue
Hôpital Pierre-Le Gardeur, Québec

L'ensemble de microbes présent dans les intestins a une profonde influence sur la physiologie et la nutrition, en plus d'être essentiel au maintien de l'état de santé des individus¹. Il s'agit d'un écosystème florissant qui est variable et spécifique à son hôte². La majorité des microbes intestinaux sont indispensables à la vie humaine, car ils soutiennent le système immunitaire et facilitent la digestion des aliments et la production de nutriments^{1,3}.

Pourtant, l'équilibre du microbiote intestinal est délicat. La perturbation du microbiote intestinal normal peut contribuer à la prolifération de microorganismes potentiellement pathogènes⁴⁻⁵. Bien que le régime alimentaire et le mode de vie modernes jouent un rôle dans ce phénomène, l'exemple le plus concret concerne l'utilisation d'antibiotiques⁶. Ultimement, la prise d'antibiotiques peut entraîner des complications telles que la diarrhée associée aux antibiotiques (DAA) et, plus grave encore, la diarrhée associée au *C. difficile* (DACD)^{6,7}. Il convient donc de se poser la question suivante : comment la prise bien intentionnée d'antibiotiques peut-elle potentiellement conduire à une infection par *C. difficile* qui met en jeu le pronostic vital ?

Abordons d'abord la dysbiose

En éliminant certaines espèces de la communauté microbienne, les antibiotiques entraînent le déséquilibre du microbiote (aussi appelé dysbiose), créant ainsi un environnement vulnérable aux agents pathogènes⁸. La diarrhée est l'effet indésirable le plus fréquemment signalé par les patients qui prennent des antibiotiques, et près de 40 % des patients qui suivent un tel traitement auront la DAA (les patients les plus susceptibles étant les jeunes patients et les patients âgés)⁹⁻¹³. Le risque de DAA augmente avec l'hospitalisation (par rapport à la vie en communauté), l'immunosuppression, l'utilisation d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) et les maladies inflammatoires de l'intestin^{9,13-15}.

biotiques⁸. Bien que la bactérie *C. difficile* ne cause pas de maladie importante lorsqu'elle est présente en quantité limitée, sa prolifération risque de survenir si elle n'est pas éliminée par d'autres bactéries⁸. L'exposition aux antibiotiques précède presque toujours l'infection par *C. difficile* (les antibiotiques à large spectre, notamment les fluoroquinolones, la clindamycine et les céphalosporines de troisième génération, sont les plus fréquemment associés à cette infection)¹⁶. Bien que l'infection par *C. difficile* ne représente que 10 à 20 % des cas de DAA, elle est responsable de la majorité des cas de colites associées aux traitements antibiotiques¹². « L'infection par *C. difficile* peut facilement survenir chez les patients dont le microbiote est perturbé. Les patients les plus à risque sont les personnes âgées et celles qui présentent des affections médicales sous-jacentes », a déclaré le D^r Pierre-Jean Maziade, microbiologiste-infectiologue à l'Hôpital Pierre-Le Gardeur.

Facteurs de risques de la DACD^{9,12,18,19}

Récente exposition à des antibiotiques

Augmentation du nombre d'antibiotiques concomitants

Prise d'antibiotiques pendant une durée prolongée

Voie d'administration des antibiotiques (la voie intraveineuse est associée à un nombre plus important de cas que la voie orale)

Hospitalisation

Âge (> 65 ans)

Le véritable coût de l'infection par *C. difficile*

L'incidence de l'infection par *C. difficile* et le taux de mortalité qui y est associé ont nettement augmenté aux États-Unis, au Canada et en Europe au cours de la dernière décennie. Malgré notre compréhension de son développement potentiel et l'utilisation de mesures de désinfection rigoureuses dans les hôpitaux, la bactérie *C. difficile* reste l'une des causes les plus répandues d'infections nosocomiales⁶. En fait, 64 % de tous les cas d'infection par *C. difficile* sont associés aux hôpitaux.

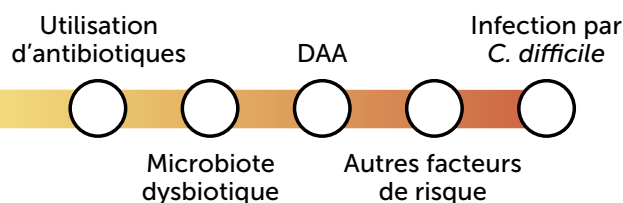
En 2012, on estimait à 37 900 le nombre d'épisodes d'infection par *C. difficile* au Canada (7 980 cas [21 %] étaient des rechutes sur un total de 10 900 épisodes de récurrence [27 %]). Cette année-là, le coût total de l'infection par *C. difficile* pour la société canadienne était estimé à 281 millions de dollars¹⁷.

Briser le cycle

Compte tenu de la prise en charge complexe de l'infection par *C. difficile* et de sa prévalence croissante au Canada, quels choix les cliniciens peuvent-ils faire pour aider à rompre le cycle de l'utilisation des antibiotiques, de la dysbiose, de la DAA et, éventuellement, de l'infection par *C. difficile* ?

Il est possible de prendre en charge de manière proactive l'incidence de la DAA et de la DACD lors d'un traitement antibiotique. Les médecins devraient envisager la prise de Bio-K+, un probiotique dont l'efficacité à réduire considérablement le risque de DAA (de l'ordre de 65 %) et de DACD (de l'ordre de 95 %) a été cliniquement éprouvée²⁰. Ces bienfaits ont été démontrés dans le cadre de multiples essais menés auprès de plus de 60 000 patients^{9,20-24}. Dans le cadre d'une étude portant sur plus de 44 000 patients (2005-2014), le taux d'infection par *C. difficile* à l'Hôpital Pierre-Le Gardeur, au Québec, a diminué, passant de 18,0 cas par 10 000 jours-patients à 2,3 cas par 10 000 jours-patients²⁴. De fait, l'Hôpital a réussi à réduire encore davantage le taux d'infection par *C. difficile*. « Parmi les hôpitaux comptant plus de 110 lits au Québec, l'Hôpital Pierre-Le Gardeur présente maintenant le plus faible taux d'infection par *C. difficile* (0,70 cas par 10 000 jours-patients) », a expliqué le D^r Maziade. En 2018, le taux moyen d'infection par *C. difficile* au Québec était de 4,39 cas par 10 000 jours-patients²⁵.

En tant que seul probiotique indiqué dans la prévention de la DAA et de la DACD, Bio-K+ devrait être considéré comme une recommandation essentielle à présenter aux patients et devrait être administré le plus tôt possible pendant le traitement antibiotique (la rapidité d'initiation est un facteur prédictif de l'efficacité pour l'infection par *C. difficile*)²⁶. Non seulement Bio-K+ réduit le risque de DAA et de DACD, mais il peut également améliorer de manière significative la qualité de vie des patients tout en diminuant les coûts de soins de santé grâce à une baisse du nombre d'hospitalisations^{9,20,27}.



Résultante : l'infection par *C. difficile*

La DACD est l'une des conséquences les plus dangereuses associées à l'utilisation d'anti-

Références : 1. Qin et coll. *Nature* 2010;464:59-65. 2. Marchesi JR et coll. *Gut* 2016;65:330-39. 3. Ayinon. *Yale Sci* 2016. Mythbusters: Human Microbiota. 4. Preidis et coll. *Gastroenterol*, mai 2009; 136(6):2015-31. 5. Hawrelak et coll. *Altern Med Rev* 2004;9(2):180-97. 6. Agence de la santé publique du Canada. Système canadien de surveillance de la résistance aux antimicrobiens – Rapport de 2016. 7. Gallo A et coll. *World J Gastroenterol* 2016;22(32):7186-202. 8. Bien et coll. *Ther Adv Gastroenterol* 2013;6(1):53-68. 9. Sampalis J et coll. *Arch Med Sci* 2010;6(1):56-64. 10. Jernberg C et coll. 2010;156:216-23. 11. Hogenauer C et coll. *Clin Infect Dis* 1998;27:702-10. 12. Barlett JG. *NEJM* 2001;346: 334-9. 13. McFarland LV. *Dig Dis* 1998;16:292-307. 14. Langdon A et coll. *Genome medicine* 2016;8:39. 15. Heidelbaugh et coll. *Gastroenterol & Hepatol* 2009; 5(10):725-734. 16. Feazel et coll. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 1748-54. 17. Levy et coll. *Open Forum Infect Dis*. 2015;2(3) : ofv076. 18. Burke et coll. *Gut Liver* 2014; 8:1-6. 19. Hookman et coll. *World J Gastroenterol*, 7 avril 2009; 15(13): 1554-80. 20. Gao XW et coll. *Am J Gastroenterol* 2010; 05(7):1636-41. 21. Beausoleil M et coll. *Can J Gastroenterol* 2007; 21(11):732-6. 22. Millette M et coll. *Dairy Sci Tech* 2008; 88:695-705. 23. Baldwin C et coll. *Nutr Cancer* 2010; 62(3):371-8. 24. Maziade et coll. *Clin Infect Dis* 2015; 60(S2):S144-7. 25. INSPQ. *Diarrhées associées au Clostridium difficile – Résultats de surveillance 2017-2018*. Consulté le 18 février 2019. 26. Shen et coll. *Gastroenterol* 2017; 152:1889-1900. 27. Farsi et coll. *J Med Econ* 2012;15(1):53-60.



Résoudre des impasses, inspirer des idées brillantes

EnsembleIQ est une ressource d'information professionnelle vouée à **résoudre des impasses** et à **inspirer des idées brillantes**. Nos marques harmonisent leurs efforts pour informer et connecter entre eux détaillants, fabricants de biens de consommation, fournisseurs de technologie, agences de marketing et prestataires de services.

EnsembleIQ est une suite intégrée de ressources axées sur les solutions globales. Vous y trouverez tous les outils et services dont vous avez besoin pour réaliser vos objectifs et gagner un avantage commercial stratégique: information, positionnement, analyse ciblée et accès, conjugués à une équipe de conseillers experts en stratégie. Une lumineuse synergie à votre portée!

EnsembleIQ



Texte rédigé par **Francine Imbeau**, B. Pharm., D. E. S. S. en soins pharmaceutiques, clinicienne associée Pharmaprix Katia Sajous, **Sophie-Camille Hogue**, candidate du Pharm. D. (4^e année) au moment de la rédaction de l'article, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, et **Réjean Lemay**, B. Pharm., C. P. H., M. B. A., pharmacien propriétaire à Réjean Lemay, Pharmaciens inc., chargé de cours Soins pharmaceutiques : dermatologie et rhumatologie, Faculté de pharmacie, Université de Montréal.

Révision : Michel Gagnon, B. Sc., B. Pharm., Pharm. D. (par cumul), D. E. S. S. (ph. comm.), pharmacien, chargé d'enseignement, responsable de l'encadrement des étudiants, Faculté de pharmacie de l'Université Laval.

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

Texte original soumis le 31 décembre 2018.

Texte final remis le 31 janvier 2019.

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 :

 **Delphine Rochefort, Pharm. D., M. B. A.**

 **Thi Thanh Yen Nguyen, B. Pharm., D. E. S. S.**

Psoriasis : traitement d'une maladie multisystémique

Introduction

Le psoriasis en plaques a été longtemps perçu comme une simple affection de la peau ayant comme pathogenèse une hyperprolifération cutanée. Il est maintenant reconnu que c'est une maladie chronique inflammatoire auto-immune complexe occasionnant un lourd fardeau. Cette maladie s'accompagne de ramifications multisystémiques

QUESTIONS DE



Objectifs d'apprentissage

1. Reconnaître les conséquences et les impacts multisystémiques du psoriasis chez le patient.
2. Individualiser l'approche thérapeutique afin de favoriser l'adhésion au traitement.
3. Encourager la surveillance thérapeutique globale du pharmacien en tant qu'intervenant de première ligne.



Cas clinique 1 1/2

Mme TG, 22 ans. Il y a huit semaines, vous lui avez conseillé le kétonazole 2 % pour traiter ce qui semblait être des pellicules. Toutefois, elle revient vous voir avec, cette fois-ci, des lésions bien définies et indurées principalement sur le haut du front et derrière les oreilles. Elle rapporte un prurit incontrôlable et beaucoup de desquamations depuis au moins un mois. Son état clinique s'est détérioré depuis la dernière fois. De plus, elle est très stressée par son travail ces jours-ci et a recommencé à fumer. Elle n'a aucun problème de santé, ne prend que de l'ibuprofène au besoin pour ses douleurs menstruelles.

Vous l'adressez à son médecin de famille. Ce dernier diagnostique un psoriasis. Il prescrit « Aristocort C cr 0,5% appliquer sur les régions affectées bid RÉP : 3 ».

sous-jacentes ainsi que d'impacts psychosociaux et économiques non négligeables. Le traitement demeure souvent, encore à ce jour, non optimal¹⁻². Dans cet article, nous aborderons les différents aspects qui permettent au pharmacien d'optimiser le traitement en tenant compte des dernières nouveautés thérapeutiques.

Généralités

Le psoriasis est une dermatose reconnue mondialement comme étant une maladie grave et au déroulement imprévisible. Cette maladie touche près d'un million de Canadiens, avec une prévalence mondiale allant de 0,09 % à 11,4 %. On note une prévalence plus fréquente chez les populations caucasiennes vivant en haute altitude³⁻⁴. Elle affecte les personnes de tout âge, autant les hommes que les femmes. L'incidence augmente avec l'âge, présentant un premier pic vers la trentaine et un second vers la cinquantaine ou la soixantaine⁵.

Certains considèrent que c'est une des plus vieilles affections cutanées, puisque l'on retrouve, dans des textes anciens, la description de personnes affligées de symptômes correspondant à ceux du psoriasis en plaques, qui se caractérisent par la présence de plaques érythémato-squameuses, bien délimitées, symétriques et recouvertes de squames argentées pouvant apparaître partout sur le corps, du cuir chevelu aux organes génitaux. Les lésions peuvent causer de la desquamation (90 %), du prurit (70 %), une sensation de brûlure, de la douleur, de la fatigue (30 %), et s'accompagner d'une peau craquelée (40 %)⁵. Le psoriasis en plaques (*Psoriasis vulgaris*) demeure la forme de psoriasis la plus courante; 80 % à 90 % des cas sont généralement de sévérité légère à modérée. On évalue que 20 % des patients sont atteints de la forme modérée à sévère^{1,6-7}. À noter que le psoriasis se présente également

sous d'autres formes qui ont été abordées dans un précédent article paru dans cette rubrique⁸.

L'origine du mot « psoriasis » vient du grec *psora* ou *psorian*, signifiant « démangeaison » ou « avoir des démangeaisons ». Pendant longtemps, cette manifestation dermatologique a été considérée comme étant contagieuse et associée à la gale ou à la lèpre, ostracisant les gens qui en étaient atteints. Ce n'est qu'au début du 19^e siècle que les dermatologues Robert Willan et Ferdinand Von Hebra identifient et définissent clairement le psoriasis et éliminent le mot « lèpre » de sa définition clinique^{6,9-10}.

Toutefois, le caractère de stigmatisation sociale est toujours d'actualité et peut être dévastateur, entraînant du découragement, de l'impuissance, de l'embarras, une faible estime de soi, du retrait social et de la détresse émotionnelle.

Au-delà de l'apparence physique, les limitations fonctionnelles perturbant le quotidien affligent les patients dans toutes les sphères de leur vie personnelle (98 %), familiale (70 %), sociale (94 %) et professionnelle (68 %)^{1-2,5,11}. Il est donc important de ne pas seulement prendre en considération la gravité clinique du psoriasis dans son évaluation, puisqu'elle n'est pas toujours en corrélation avec l'impact que perçoit le patient sur sa qualité de vie au quotidien.

Les différents sondages et études démontrent que les personnes ayant le psoriasis sont 31 %, 34 % et 39 % davantage à risque de souffrir de troubles du sommeil, d'anxiété et de dépression respectivement, et qu'elles présentent aussi un taux plus élevé d'idées suicidaires. Ce risque augmente en présence de comorbidités pouvant affecter l'adhésion au traitement et entraîner une aggravation de la situation^{1,5,15-17}. Cet aspect ne doit pas être négligé et doit donc faire partie de la surveillance thérapeutique du pharmacien. On peut utiliser les questionnaires tels que le *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) et le *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9) comme outils de repérage et de détection, afin d'orienter le patient vers le professionnel de la santé approprié^{12,14,48}.

Physiopathologie^{1, 5, 18-19, 23-24}

L'étiologie du psoriasis n'est pas encore élucidée. Toutefois, les récentes recherches permettent de mieux comprendre sa physiopathologie, qui s'avère plus complexe qu'on ne le croyait initialement.

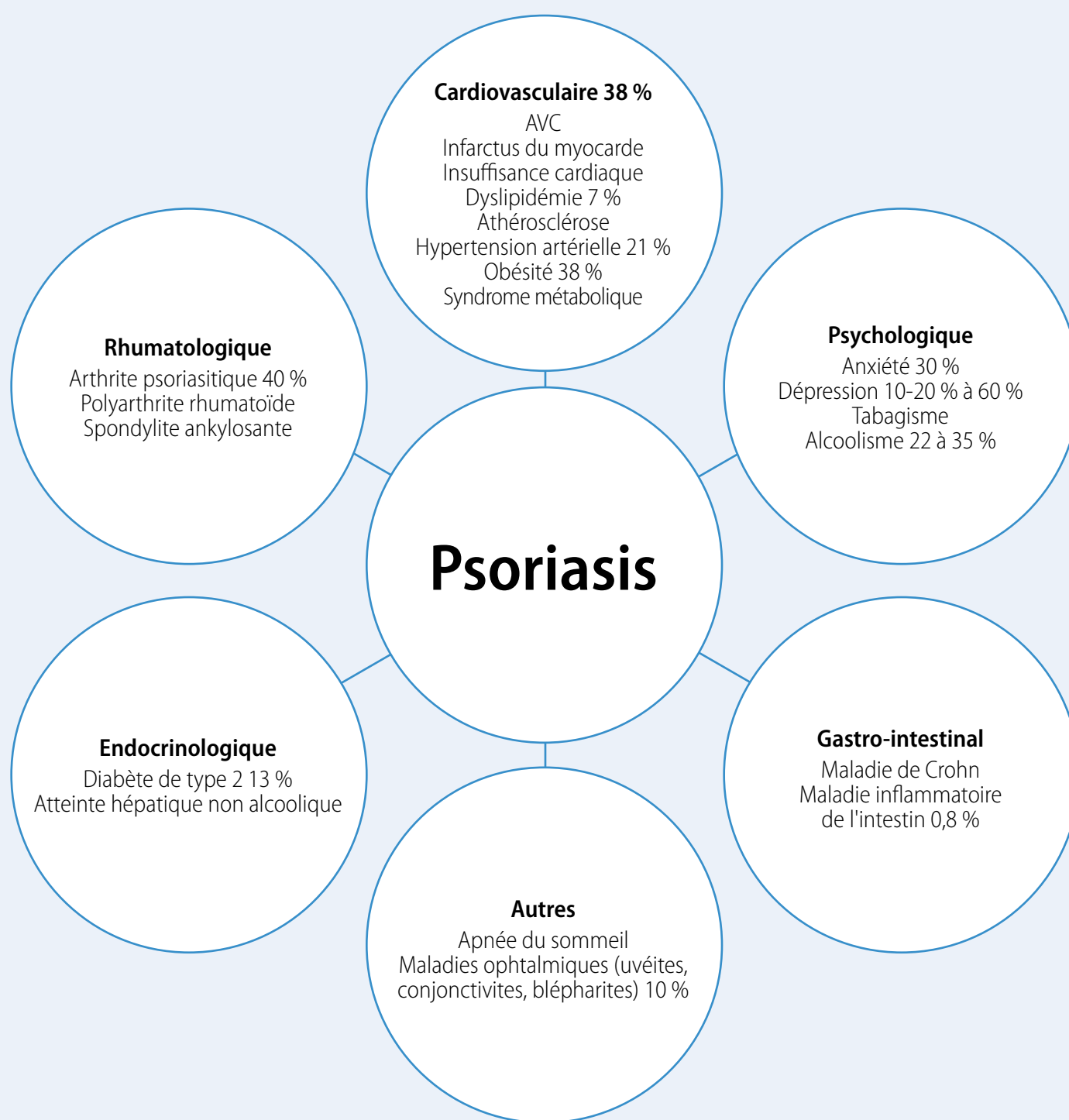
L'apparition du psoriasis est due à une interaction entre plusieurs facteurs variés. Trois composantes majeures ont été identifiées, que certains auteurs appellent la « marche psoriasique », soit un dérèglement immunologique, une prédisposition

génétique et la présence de facteurs environnementaux et comportementaux (voir le **tableau I**)¹⁸.

Les mécanismes de l'immunopathogenèse du psoriasis se traduisent par la réponse immunitaire à un antigène inconnu médiée par l'activation des lymphocytes T. Ceux-ci infiltrent les cellules épidermiques, déclenchant une cascade complexe d'évènements cellulaires, qui entraîne des perturbations dans l'homéostasie immunologique de la peau. Il y a alors production de cytokines proinflammatoires principalement le facteur de nécrose tumorale-alpha (TNF- α , de l'anglais: *tumor necrosis factor-alpha*), l'interfé-

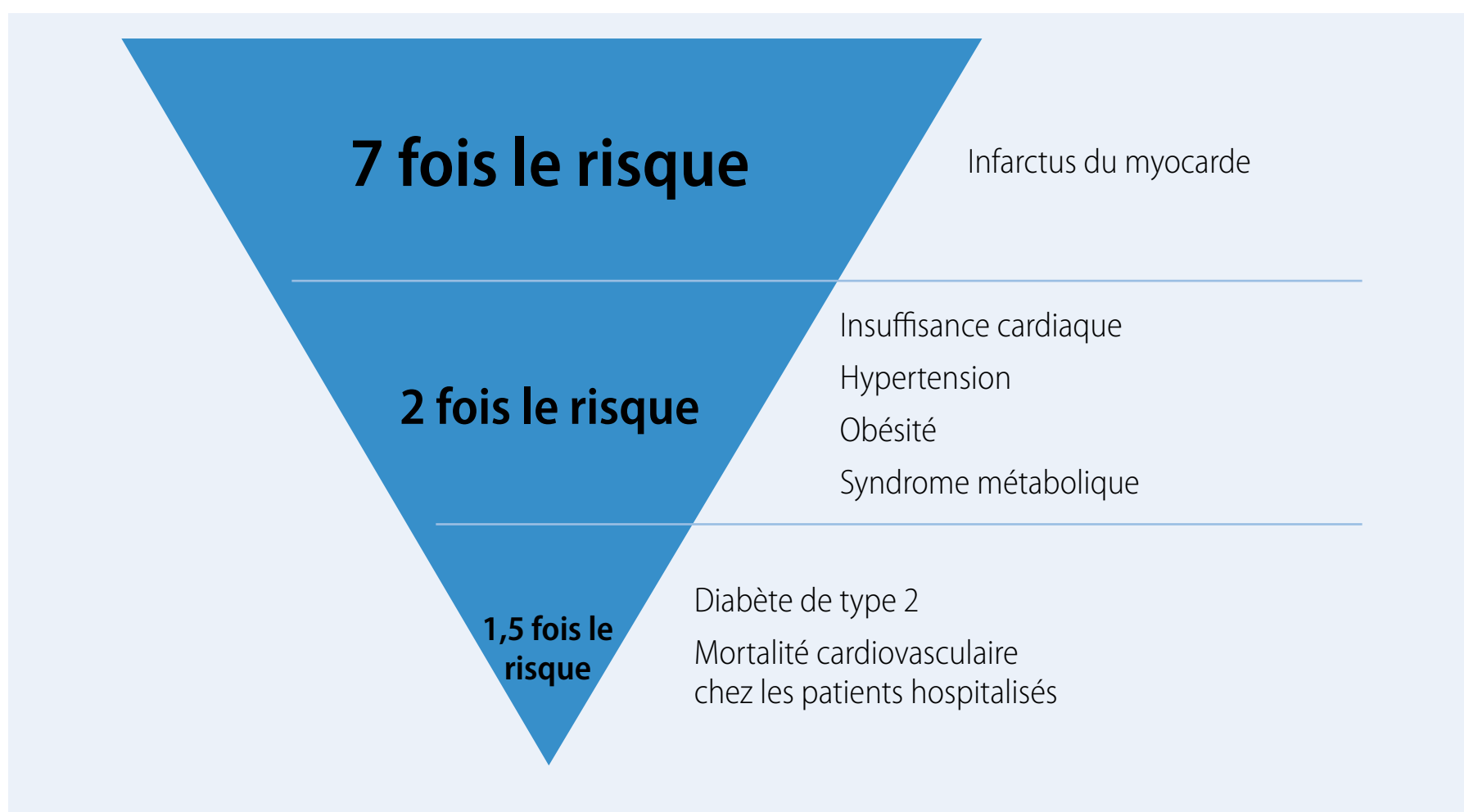
I Les trois composantes de la pathophysiologie du psoriasis^{1,33-34}

Composante en cause	Exemples de facteurs impliqués
Immunologique	Cellules immunologiques de la phase inflammatoire (p. ex., macrophages, cellules dendritiques, cellules endothéliales, molécules d'adhésion cellulaire, leucocytes) Cytokines, chimiokines IL-1 IL-17 IL-23 INF-gamma Lymphocytes T de la lignée Th1 TNF- α VEGF
Génétique	Allèle HLA-Cw6 Chromosome 6p IL-12 IL-23 (p. ex., gène CDKAL1) IL-36 (p. ex., gène CARD14) Locus PSORS1 TNF- α (p. ex., gène TNFAIP3) 40 autres gènes sous investigation
Environnementale et comportementale	Alcoolisme Alimentation Allergène Climat et région géographique Infection (p. ex., streptocoque, VIH, infection virale aiguë) Grossesse ³² Médicament (p. ex., bêtabloquants, lithium, AINS, chloroquine) Obésité Privation de sommeil (affecte la régénération cellulaire) Stress Tabagisme Traumatisme cutané (p. ex., coup de soleil, tatouage, perçage, irritant chimique, xérose)



À titre d'exemple, l'incidence des maladies cardiovasculaires est bien connue et les facteurs de risque devraient être évalués, particulièrement chez ceux dont la gravité du psoriasis est modérée à importante, afin de diminuer le risque d'évènements cardiovasculaires (voir la **figure III**). De plus, le contrôle de la pression artérielle serait plus difficile à obtenir chez la personne présentant du psoriasis.

ron gamma et les interleukines (IL-12, IL-17 et IL-23). Étant donné que les cytokines sont des médiateurs intervenant dans la communication intercellulaire modulant, entre autres, l'intensité et la durée de la réponse immunitaire, cela explique en partie que le processus soit anormalement amplifié et maintenu. Ce dérèglement provoque une prolifération des kératinocytes, des changements vasculaires endothéliaux, une infiltration des leucocytes, de l'angiogenèse capillaire et un état inflammatoire chronique ayant d'importantes répercussions multisystémiques.



Le psoriasis est plus susceptible de se manifester chez les personnes génétiquement prédisposées. Ce risque serait plus élevé chez les personnes ayant des parents du premier et du second degré atteints eux aussi de psoriasis (30 % à 40 %) et serait en interrelation avec différents facteurs environnementaux et comportementaux. La présence de ces facteurs peut induire, exacerber le psoriasis ou déclencher une poussée. Ils varient d'une personne à l'autre et sont considérés comme aggravants, car ils ont un impact négatif sur la gravité de la maladie, les comorbidités associées, ainsi que sur la réponse aux traitements. À titre d'exemple, on a observé que le risque de développer un psoriasis était plus élevé chez une personne qui fumait ou qui avait fumé, en comparaison avec les non-fumeurs, et que le psoriasis palmoplantaire était fortement associé au tabagisme. L'obésité (indice de masse corporelle (IMC) de plus de 30) contribuerait aussi à la gravité de la maladie. De plus, la consommation d'alcool est accrue dans cette population, ce qui peut avoir comme conséquence une mauvaise adhésion aux traitements, des problèmes de toxicité avec certains médicaments (p. ex., méthotrexate) ainsi que des problèmes sous-jacents non traités (p. ex., anxiété, insomnie, dépression).

Lorsque l'on veut établir les facteurs aggravants et déclenchants du psoriasis chez un individu, il faut éviter de tirer des conclusions trop rapidement et, plutôt, tenir compte du contexte et de la nature imprévisible de cette maladie.

Comorbidités^{1,18,21-22,25-27,32}

Les personnes souffrant de psoriasis présentent un risque accru de comorbidités multisystémiques (voir les **figures II** et **III**). Leur progression peut être lente et insidieuse. On estime que près de la moitié des personnes atteintes de psoriasis de plus de 65 ans souffrent d'au moins trois comorbidités. Elles sont dues au dérèglement immunitaire et à l'état inflammatoire chronique associés au psoriasis. Logiquement, un bilan de santé général ainsi que des stratégies de dépistage devraient accompagner tout diagnostic de psoriasis. Toutefois, moins de 50 % des cas le sont réellement. Cette lacune doit être corrigée en orientant le patient vers les professionnels de la santé appropriés. Par conséquent, la prévention et la vigilance doivent être constantes de la part du pharmacien, puisque les répercussions du psoriasis s'étendent bien au-delà de la lésion visible.

Certaines manifestations du psoriasis sont des prédicteurs de l'évolution de la maladie. Par exemple, l'atteinte du cuir chevelu est souvent la première manifestation d'un psoriasis en plaques (75 % à 90 %). L'atteinte de l'ongle est souvent présente (70 % des cas, 90 % des cas atteints d'arthrite psoriasique) et n'est pas toujours accompagnée de lésions cutanées. Les doigts sont atteints dans 50 % des cas et les ongles d'orteils, dans 35 % des cas. Cela prédispose aux infections fongiques et bactériennes. La présence concomitante de ces deux atteintes est un prédicteur de psoriasis arthrosique (6 % à 40 %) qui se caractérise par une atteinte des articulations, mais également des ligaments et des tendons. Elle survient souvent 10 ans après le diagnostic⁵.

Par conséquent, en présence de psoriasis, nos demandes de consultation pour des médicaments en vente libre nécessitent un questionnaire approfondi, particulièrement lorsqu'il s'agit d'un traitement pour le cuir chevelu, les ongles ou pour des douleurs articulaires, de même que pour les activités de la loi 41, telles que l'arrêt tabagique.

Approche non pharmacologique et modification des habitudes de vie^{1-4, 17-18}

Les mesures non pharmacologiques font partie du traitement de base du psoriasis, quelle que soit la gravité des symptômes. Elles doivent être maintenues en tout temps, en situation aiguë ou en période de rémission.

Les soins de la peau et des paupières avec des produits appropriés, tels que les nettoyants cutanés, les crèmes ou les lotions avec un facteur de protection solaire (FPS) d'au moins 30, les émollients et les formules relipidantes sont à privilégier afin de restaurer et de maintenir l'intégrité de la barrière cutanée. Cela permet de diminuer le prurit et d'augmenter sa résistance aux infections et aux agressions extérieures. De plus, cela favorise une meilleure réponse aux différents traitements. Le choix de

IV Gravité du psoriasis en fonction de la surface corporelle atteinte et du score PASI

Gravité	Caractéristiques
Légère	Moins de 3 % à 5 % de la surface corporelle Impact minime sur la qualité de vie (DLQI inférieur ou égal à 5) PASI moins de 10
Modérée	5 % à 10 % de la surface corporelle Peut nuire considérablement à la qualité de vie PASI plus de 8 à 10
Sévère	Plus de 10 % de la surface corporelle Dégradation importante de la qualité de vie (DLQI de plus de 10) PASI de plus de 10 Appelée la « règle des dix »

formulations revient au patient et l'on privilégie les contenants munis d'une pompe afin de diminuer le risque de contamination bactérienne³¹. Comme mentionné précédemment, il est primordial d'inclure les habitudes de vie telles que la gestion du stress, l'arrêt tabagique, la consommation modérée d'alcool, l'activité physique et une alimentation saine et variée. Enfin, il faut viser un poids santé.

Approche pharmacologique

Objectifs de traitement

Le traitement du psoriasis cible la maîtrise des signes et des symptômes en réduisant la taille ainsi que l'épaisseur des plaques, en diminuant la desquamation et l'inflammation. Ce que l'on vise avant tout est de réduire les épisodes d'exacerbation et de maintenir une phase de rémission le plus longtemps possible pour améliorer la qualité de vie. Les attentes doivent être réalistes. L'approche doit être individualisée compte tenu de la grande variabilité interindividuelle. Le choix des traitements doit tenir compte des caractéristiques de la personne atteinte, de la gravité clinique, des comorbidités associées, sans oublier les réalités du quotidien. En ce sens, il est important d'identifier les personnes souffrant d'une atteinte plus grave ou d'arthrite psoriasique, et de les orienter vers des dermatologues, des rhumatologues ou autres professionnels de la santé.

Gravité clinique^{1,2,32}

On évalue et mesure la gravité ou la présentation clinique du psoriasis en tenant compte de plusieurs paramètres, soit le degré d'atteinte cutanée ou le BSA² (Body Surface Area), le degré d'érythème (rougeur), d'induration (épaisseur) et de desquamation (voir le **tableau IV**). L'outil d'évaluation pour établir un score de gravité est le PASI (Psoriasis Area and Index). Le score peut se situer entre 0 et 72.

On évalue et mesure également l'impact du psoriasis sur la qualité de vie du patient à l'aide du DLQI. Le score peut se situer entre 0 et 30. Plus le chiffre du score mesuré est élevé, plus le degré de gravité est élevé.

Toutefois, il ne faut pas oublier que la gravité clinique n'est pas toujours en corrélation avec la gravité de l'état. Pour illustrer cette notion, il n'y a qu'à considérer l'atteinte palmoplantaire qui représente un BSA de 4 % seulement, pourtant très invalidante et constituant un lourd fardeau. De plus, lorsque le BSA est de plus de 10 %, il faut envisager des traitements oraux et/ou l'utilisation d'agents biologiques plutôt que des traitements topiques seulement.

Adhésion au traitement^{1-2,5,11,27-29,54}

La réussite et l'efficacité d'un traitement s'appuient non seulement sur l'approche pharmacologique et l'accès aux soins, mais également sur la compréhension de la maladie via l'information donnée. Cela permet de bien outiller le patient.

Bien souvent, le patient se sent impuissant à maîtriser son état, car cela demande énormément de discipline. Le traitement est fastidieux, sans répit, et demande du temps et de l'argent. Quand le découragement s'installe, le risque d'abandon est élevé, et ce, malgré la gravité de l'état, créant ainsi un cercle vicieux, car le manque d'adhésion est à la fois une cause et la conséquence d'un traitement non optimal.

On estime que 95 % des traitements topiques sont sous-thérapeutiques et associés à un taux d'adhésion de seulement 50 % à 60 %. Jusqu'à deux personnes sur cinq ne suivent pas le traitement tel que prescrit. L'insatisfaction, la préoccupation quant à l'innocuité du traitement et les croyances sont quelques-unes des raisons évoquées⁶. Cela doit être pris en considération et réévalué ponctuellement afin d'en diminuer les impacts.

- 73 % des patients n'adhèrent pas au traitement²⁹.
- 92 % des traitements sont topiques (indépendamment de la gravité).
- 84 % des patients utilisent des médicaments en automédication (*PSOLAR study*, à l'adresse suivante : [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(11\)01609-4/abstract](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(11)01609-4/abstract)).



Cas clinique 1 2/2

Vous questionnez Mme TG et documentez les informations cliniques pertinentes. Puis, vous analysez la corticothérapie en vous assurant que sa puissance est appropriée selon la localisation des lésions et calculez la quantité à utiliser. Ensuite, vous planifiez un suivi en tenant compte du début d'action et de la durée de traitement. De plus, vous lui suggérez de cesser l'ibuprofène afin d'éviter d'exacerber ses lésions. L'acétaminophène serait une solution de rechange appropriée. Vous abordez aussi la cessation tabagique afin de limiter les facteurs pouvant aggraver le psoriasis.

Quelle quantité servir et quel suivi effectuer ?

Vous estimez environ à une paume de main la surface nécessaire pour couvrir la région du front et à une autre paume de main celle qui permettra de couvrir la région autour des oreilles. La quantité à utiliser par application est d'environ une UBD, c'est-à-dire 500 mg. À l'évaluation du dossier pharmacologique en vue d'un renouvellement, la patiente ne devrait pas utiliser plus de 30 g par mois.

Astuce du clinicien

Préparez un petit tube standard de crème hydratante et montrez au patient ce que représente une UBD au moment de lui donner votre conseil.

À retenir

Lorsque vous faites une consultation pour un produit en vente libre, le suivi est essentiel afin d'éviter une progression de l'état clinique, que ce soit dans un contexte d'infection fongique ou de sécheresse de la peau. Dans le cas clinique qui nous intéresse, la progression des lésions aurait pu être prévenue si le pharmacien avait effectué un suivi.

Capsule sur la prolongation via la loi 41

Le psoriasis est une maladie chronique. Son traitement ne doit pas être interrompu afin de maintenir le contrôle de la maladie. Le pharmacien peut donc prolonger l'ordonnance si la situation clinique le justifie. N'hésitez donc pas à prolonger les ordonnances de traitements pour lesquels l'efficacité, l'innocuité et l'adhésion semblent acceptables.

Les traitements topiques

Le premier défi est de trouver un traitement efficace, sécuritaire et respectant les réalités, les préférences et les priorités du patient. Leur association est souvent nécessaire pour optimiser leur efficacité. Le deuxième est de maintenir la maîtrise des symptômes à long terme.

V Effets indésirables cutanés des corticostéroïdes topiques⁵¹

Acné stéroïdienne	Infections
Atrophie cutanée	Purpura traumatique
Dermatite de contact	Strie
Dermatite périorale	Tachyphylaxie
Ecchymoses	Télangiectasies
Effet rebond à l'arrêt	Vergetures
Folliculite	Cicatrisation retardée
Hypertrichose	Photosensibilité
Hypopigmentation	

Les traitements topiques constituent encore à ce jour la première ligne de traitement du psoriasis en plaques. Les corticostéroïdes topiques en sont la pierre angulaire, qu'ils soient utilisés en monothérapie, en association (avec le calcipotriol) pour des cas légers ou modérés (leur efficacité allant de 41 % à 92 %)³², ou en traitement d'appoint dans les cas graves.

Dans le traitement du psoriasis modéré à grave, les agents topiques sont principalement utilisés en association avec des agents à action générale, comme le méthotrexate, les agents biologiques ainsi que la photothérapie.

Les corticostéroïdes sont utilisés depuis plus de 50 ans pour leur action antimitotique (limitent la prolifération des kératinocytes), vasoconstrictive et anti-inflammatoire. Malgré leur efficacité, on estime que plus de 75 % des patients ne respectent pas leur traitement. Les raisons seraient les croyances liées à la corticophobie et le manque d'informations concernant leur utilisation adéquate et optimale.

Corticophobie et optimisation de la corticothérapie²⁹⁻³¹

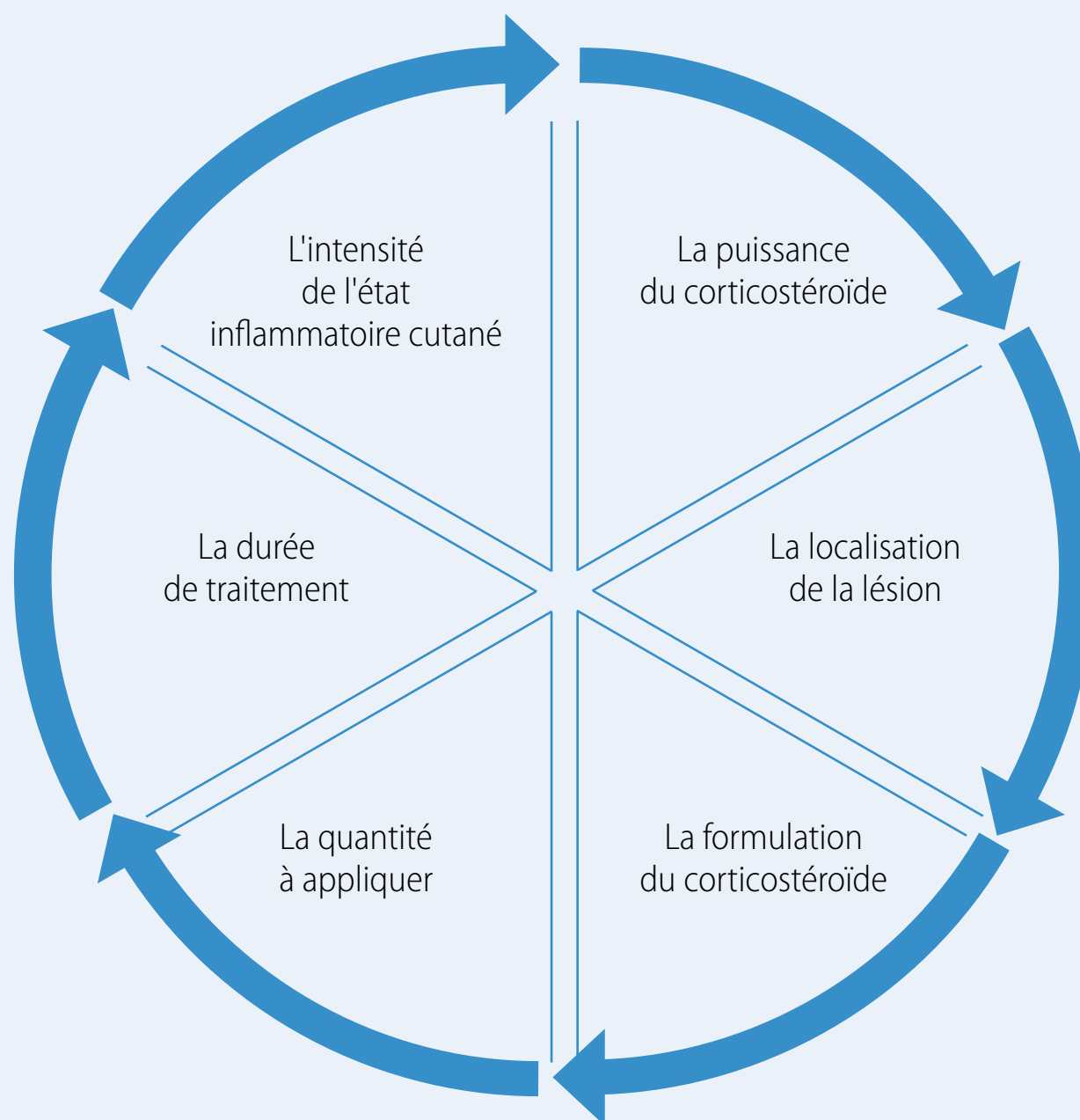
« Deux des défis en dermatologie soulevés lors de conférences données par différents dermatologues sont, entre autres, l'adhésion et la corticophobie. »

– **Francine Imbeau, pharmacienne**

« Dans une étude de la Fondation nationale du psoriasis aux États-Unis, publiée en 2012 par le Journal of The American Academy of Dermatology, les inquiétudes des patients portaient majoritairement sur l'innocuité des corticostéroïdes topiques (30 %), puis sur leur utilisation sécuritaire et adéquate (16 %) et leur efficacité (11 %).⁵² »

– **Fondation nationale du psoriasis des États-Unis**

VI Composantes d'une analyse complète de la corticothérapie



La prévalence de la corticophobie en dermatologie est très présente. Bien qu'elle ait été rapportée davantage dans la dermatite atopique et qu'elle semblerait moins fréquente en psoriasis⁵³, elle a un impact non négligeable en matière de psoriasis.

La crainte des effets cutanés (voir le **tableau v**) a favorisé la corticophobie et la recommandation de l'expression « en couche mince ». La conséquence de cette crainte peut entraîner une non-adhésion au traitement. C'est l'atrophie cutanée et la suppression de l'axe qui inquiètent davantage les patients et les professionnels de la santé⁵⁰. Celles-ci, bien que rares, mais possibles, ont été observées avec une utilisation inadéquate, soit sur une période prolongée, au-delà de la résolution des symptômes, sur une trop grande surface (plus de 10 % du BSA), ou sous occlusion sans supervision médicale (ce qui peut augmenter la puissance du produit de 100 fois)¹⁹.

VII Pénétration cutanée relative des corticostéroïdes topiques chez l'adulte⁵⁰

Région du corps	Pénétration cutanée relative
Plante du pied	0,14 %
Paume de la main	0,83 %
Avant-bras	1 %
Dos	1,7 %
Cuir chevelu	3,5 %
Front	6 %
Mandibule	13 %
Organes génitaux	42 %
Paupières	42 %

La maîtrise des règles de base de la corticothérapie est fondamentale afin de rassurer les patients et d'assurer un traitement optimal. Ces derniers ont besoin d'un enseignement clair sur l'utilisation optimale de la corticothérapie. Par conséquent, les professionnels de la santé ont le mandat de fournir cet enseignement.

À cette fin, le traitement doit être individualisé en tenant compte de l'indication thérapeutique. Il pourrait être surprenant d'appliquer un corticostéroïde de forte puissance dans la région génitale. Cela est toutefois possible dans le traitement du phimosis ou du lichen scléreux. Les conditions d'utilisation varient aussi en fonction de la gravité de la maladie. Voici donc les éléments de base permettant au pharmacien d'optimiser le traitement et d'en faire le suivi (voir le résumé dans la **figure VI**) :

- 1. L'intensité de l'état inflammatoire cutané (voir le tableau VII) :** En phase aiguë de l'inflammation, il est approprié d'intensifier la corticothérapie, puis d'envisager une décroissance progressive lorsque cette période d'exacerbation est passée. En tenant compte du caractère fluctuant du psoriasis, il faut garder en tête qu'un traitement de maintien ainsi qu'un traitement de l'inflammation aiguë différent peuvent être prescrits. En présence d'une inflammation de grande intensité, la puissance d'un corticostéroïde topique peut donc être augmentée. La puissance du corticostéroïde est déterminée en fonction de son pouvoir de vasoconstriction, c'est d'ailleurs la vasoconstriction qui est à l'origine de l'effet anti-inflammatoire. De plus, la puissance anti-inflammatoire peut varier selon les individus.

VIII Puissances du corticostéroïde à favoriser selon la région à traiter⁵⁵⁻⁵⁷

Puissance du corticostéroïde	Région à privilégier	Commentaires
Très élevée et élevée	Région localisée Lésion épaisse et résistante Paume des mains et des pieds Cuir chevelu	Effets indésirables locaux ou systémiques graves si durée prolongée et/ou occlusion Utilisation à court terme Prudence si utilisé sur les zones de peau minces (éviter l'utilisation prolongée ou l'occlusion), telles que le visage, les plis et les organes génitaux
Modérée	Possibilité d'appliquer sur une zone de peau étendue	Utilisation intermittente ou à long terme
Faible	Visage, plis, organes génitaux Possibilité d'appliquer sur une zone de peau étendue	À privilégier chez les personnes âgées, les enfants et les nourrissons

- 2. La puissance du corticostéroïde (voir le tableau VIII) :** La puissance choisie doit être appropriée à la région affectée, à la surface et à l'étendue à traiter. Il faut aussi tenir compte du degré d'absorption cutanée variable d'une région à l'autre et de l'effet réservoir des corticostéroïdes topiques. Le risque d'atrophie cutanée augmente avec la puissance utilisée et s'il y a présence ou non d'occlusion, bien qu'elle soit réversible en quelques mois⁵¹. De plus, l'utilisation d'un traitement prolongé au-delà de la résolution des symptômes met aussi la peau à risque d'atrophie.

La localisation de la lésion ou la région affectée : Les régions du corps ont toutes un degré d'absorption différent pouvant aller de 0,14 % à 42 %, ce qui représente une pénétration cutanée relative pouvant varier jusqu'à 300 fois. Il faut donc ajuster la puissance à la région à traiter. La vigilance est toujours de mise pour le visage, les organes génitaux et les sites intertrigineux (plis). De plus, la pénétration cutanée relative peut être augmentée en présence d'une élévation de la température, du degré d'hydratation, d'inflammation, d'abrasion ou d'amincissement de la peau (chez la personne âgée ou le nourrisson, par exemple).

- 3. La formulation du corticostéroïde :** Plusieurs formulations existent et une certaine flexibilité s'impose quant à son choix, puisqu'elle aura un impact sur l'acceptation du patient. Toutefois, il ne faut pas oublier qu'en changeant la formulation la puissance peut varier. Par exemple, lors du passage d'une crème à un onguent.



4. **La quantité à appliquer (voir la figure IX)** : Il est important d'évaluer la quantité à servir en fonction de la durée de traitement et de la région à traiter. Une mauvaise évaluation de ces composantes ou des informations imprécises peuvent entraîner une mauvaise interprétation et une utilisation non optimale.

Il est possible de calculer adéquatement la quantité à appliquer à l'aide de ce que l'on appelle « unité de bout de doigt » (UBD) ou *fingertip unit*, en anglais (FTU). Cela correspond à la quantité de produit formant un segment entre le premier pli de l'index et le bout de l'index, ce qui équivaut à 0,5 g et couvre 2 % de la surface corporelle. Universellement, le calcul de la surface corporelle de façon pratique se fait à partir des mains. Il faut retenir que 1 % de la surface corporelle représente la paume et les doigts d'une main.

5. **La durée de traitement** : En général, la durée de traitement varie en fonction de l'intensité de l'état inflammatoire et de la puissance du corticostéroïde utilisé. La posologie habituelle consiste en une application une à deux fois par jour. Ceci tient compte de l'effet réservoir. Dans le psoriasis, comme les plaques sont plus épaisses, cela peut nécessiter l'utilisation de corticostéroïdes de forte à très forte puissance sur quelques semaines (2 à 4 semaines en moyenne). Ils sont bien tolérés avec un bon profil d'innocuité si l'utilisation est adéquate et le suivi, approprié. Parfois, huit semaines de traitement à raison d'une application quotidienne peuvent être nécessaires, par exemple pour un cuir chevelu avec des plaques épaisses³¹.



Cas clinique 2 1/3

M. FH, 73 ans. Il a des plaques de psoriasis sur tout le tronc et dans le dos qui ne sont toujours pas guéries avec du méthotrexate 25 mg sous-cutané 1 fois par semaine. Il prend également : metformine, ramipril, amlodipine, aspirine, rosuvastatine et lévothyroxine. Il a quelques problèmes de santé, à savoir : diabète de type 2, hypertension, dyslipidémie, hypothyroïdie et psoriasis (depuis 2001). Il est fumeur, pèse 136 kg, mesure 1,78 m, a un IMC de 42,9 kg/m² et sa surface corporelle est de 2,48 m².

En analysant le profil des médicaments de M. FH, vous remarquez l'absence d'acide folique. Vous envoyez donc votre avis au médecin à cet effet afin d'assurer une innocuité optimale et une meilleure réponse thérapeutique. Vous vous interrogez aussi sur l'indication de l'aspirine en prévention primaire et en suggérez la cessation. Vous notez que le ramipril pourrait exacerber le psoriasis du patient.

Plusieurs stratégies de traitement permettent d'éviter les effets indésirables, la tachyphylaxie ou les effets rebonds, et préserver l'efficacité^{19,29,31-32} :

- Traitement à décroissance progressive avec des corticostéroïdes de puissance décroissante tous les 7 à 14 jours, étant donné que l'on peut observer une amélioration de 50 % après 7 à 14 jours de traitement;
- La « pulse therapy », qui consiste en l'application d'un corticostéroïde topique deux fois par jour pour deux semaines, puis une fois par jour deux jours par semaine⁵⁹⁻⁶⁰;
- Faire des pauses d'un mois entre les traitements par corticostéroïdes de puissance élevée à très élevée³¹;
- Traitement de maintien, soit 2 à 3 fois par semaine³²;
- Traitement intermittent, soit 2 semaines de traitement suivies d'une semaine de repos.

L'expression « en couche mince » est une formulation qui manque de clarté et de concision. Elle ne doit pas être utilisée systématiquement, puisqu'elle prête à interprétation et peut inquiéter le patient inutilement. À cet effet, les posologies préprogrammées par les logiciels devraient être corrigées. De plus, cette pratique peut limiter l'efficacité du traitement. Il n'existe aucun modèle ou aucun algorithme permettant de dicter la conduite à tenir. Le jugement clinique du pharmacien doit donc reposer sur les six facteurs mentionnés ci-dessus, qui sont interreliés et tous aussi importants les uns que les autres.



Cas clinique 2 2/3

M. FH revient vous voir quelques semaines plus tard. Il s'est fait prescrire du Clavulin^{MD} (875/125 mg 1 co bid x7j NR) pour une bronchite persistante. Il est fumeur (40 à 50 cigarettes/jour). Selon son Dossier Santé Québec, sa créatinine sérique est de 160 $\mu\text{mol/L}$ et son eDFG est de 36,5 mL/min/1,73 m², calculé selon la formule CKD-EPI; son albumine est de 23 g/L (normale : 35 à 40 g/L).

Il vous remet aussi une nouvelle ordonnance d'Humira^{MD} rédigée par son dermatologue (40 mg SC q2sem x 2 ans). Il hésitait à le prendre, car il a lu sur l'internet que ce médicament peut augmenter les risques d'infections.

Analogues de la vitamine D3

Les analogues de la vitamine D3 (calcipotriol [Dovonex^{MD}]) et calcitriol [Silkis^{MD}]) constituent un traitement de premier choix contre le psoriasis en plaques peu étendu. Ils sont aussi efficaces pour traiter le psoriasis du cuir chevelu. Ils inhibent la prolifération épidermique en modulant l'activité des lymphocytes T et induisent la différenciation terminale des kératinocytes. Leur début d'action est lent et l'effet maximal peut prendre de quatre à huit semaines. Ce lent délai d'action justifie l'association avec des corticostéroïdes topiques en pont thérapeutique. De plus, les corticostéroïdes topiques limitent l'irritation cutanée provoquée par ces agents en début de traitement. Le profil d'innocuité des analogues de la vitamine D3 est relativement sécuritaire, à l'exception d'une irritation cutanée chez 15 % à 20 % des patients. Le calcipotriol doit être évité au niveau du visage, des plis cutanés, alors que le calcitriol est moins irritant et peut être appliqué à ces endroits. De plus, le calcipotriol peut causer de la photosensibilité¹. L'utilisation concomitante de ces deux produits et l'utilisation séquentielle de ces produits en monothérapie se sont avérées efficaces et ont réduit l'irritation, comparativement à l'utilisation de l'un ou l'autre des produits seuls⁶¹.

Ces analogues sont présentement disponibles en onguent, en crème, en solution et en mousse (Enstilar^{MD}). La forme mousse-aérosol semble bien acceptée par les patients et pourrait être une stratégie thérapeutique pour aider à l'adhésion thérapeutique.

Rétinoïdes topiques³⁰

Le tazarotène, un rétinoïde de troisième génération, a montré une amélioration de plus de 50 % chez au moins 50 % des patients après 12 semaines de traitement. Les rétinoïdes topiques sont plutôt réservés à une utilisation en deuxième intention.

X Échec aux traitements topiques¹

- Psoriasis érythrodermique
- Psoriasis pustuleux généralisé
- Psoriasis subaigu
- Psoriasis vulgaire étendu :
 - Sujets âgés ou invalides
 - De multiples hospitalisations ont échoué
 - Retentissement fonctionnel, psychique ou socioprofessionnel

Kératolytiques

Les kératolytiques (acide salicylique, acide lactique) sont utilisés comme adjuvants thérapeutiques dans le but de ramollir et de dissoudre les croûtes, particulièrement dans le traitement du psoriasis du cuir chevelu et sur les zones hyperkératosiques épaisses¹.

Traitements topiques à éviter en association

Certains traitements topiques ne doivent pas être utilisés en concomitance. L'acide salicylique topique ne doit pas être associé aux dérivés de la vitamine D3; l'acide salicylique inactive la vitamine D3. L'acide salicylique topique ne doit pas être utilisée avant un traitement de photothérapie; l'acide salicylique absorbe les rayons UV, ce qui réduit l'efficacité de la photothérapie. Enfin, il faut être prudent face à l'association de l'acide salicylique topique avec la cyclosporine, le méthotrexate ou les esters de l'acide fumarique. Cela peut entraîner des effets indésirables néphrotoxiques^{1,21}.

Photothérapie^{1,21}

La photothérapie permet l'atteinte de bons résultats thérapeutiques. Le rayonnement UVB à bande large est utilisé depuis des décennies, mais, désormais, on utilise souvent le rayonnement à bande étroite de 311 nm, qui constitue une option plus efficace. Le début d'action varie selon les modalités. Ainsi, le rayonnement ultraviolet B (UVA) a un début d'action après 30 traitements (3 fois par semaine) et l'association psoralène et UVA (PUVA) a un début d'action après 25 traitements (2 à 3 fois par semaine). Le laser à colorant pulsé a montré une efficacité pour le psoriasis unguéal après six mois dans certaines études. La rémission est moins durable qu'avec la PUVA, mais elle offre un meilleur profil d'innocuité.

La photothérapie peut être associée à des agents topiques, systémiques ou biologiques pour une maîtrise rapide et totale. On doit limiter à 200 séances de photothérapie PUVA



Cas clinique 2 3/3

Présentement, le patient semble dénutri et en hypoalbuminurie. Vous calculez sa clairance à la créatinine à l'aide de la formule de Cockcroft-Gault; elle est de 51 mL/min (à partir du poids ajusté, puisque son IMC est de plus de 30 kg/m²)*. Afin de bien interpréter son eDFG, vous l'individualisez selon sa surface corporelle, ce qui donne 52 mL/min.

Puis, vous mettez en question le choix du Clavulin^{MD} que vous ne jugez pas optimal, car l'association d'amoxicilline et de méthotrexate chez un patient insuffisant rénal et dénutri peut augmenter les concentrations de méthotrexate.

Une intervention s'impose et vous contactez le prescripteur afin de changer pour de la clarithromycine 500 mg deux fois par jour pour cinq jours.

N.B. Dans le cas où le prescripteur n'aurait pas été joignable, il aurait été possible d'interrompre le traitement de méthotrexate et de retarder les prochaines injections pendant le traitement par Clavulin^{MD}.

De plus, vous contactez le dermatologue afin de suggérer de diminuer la dose de méthotrexate à 12,5 mg par semaine. Cet ajustement tient compte de sa fonction rénale et de son statut nutritionnel.

Pour M. FH, il est donc préférable d'attendre que l'infection soit résolue avant de prendre l'Humira^{MD}. Puis, lorsque l'Humira^{MD} aura atteint son efficacité maximale (six à huit semaines environ), la dose de méthotrexate pourra être réduite à 10 mg par semaine.

Enfin, vous lui proposez de vous rencontrer pour une consultation sur la cessation tabagique en vous appuyant sur le fait que le tabac diminue l'efficacité du méthotrexate. Vous en profitez pour entamer une entrevue motivationnelle concernant ses habitudes de vie.

* Le calcul de la clairance à la créatinine à partir de son poids réel aurait surestimé sa fonction rénale à 68 mL/min.

au cours d'une vie, sauf indication clinique contraire, et utiliser des traitements d'association permettant de réduire la dose de rayonnement UV, lorsque cela convient.

Pour la photothérapie par rayonnement UVB, on doit réduire au minimum l'exposition à vie à la lumière UV en utilisant des traitements d'association permettant de réduire la dose de rayonnement UV, lorsque cela convient, tout comme avec la PUVA thérapie. Ce type de photothérapie (UVB) est sécuritaire pendant la grossesse et en pédiatrie. Toutefois, il est contre-indiqué dans le psoriasis érythrodermique, pustulaire généralisé et éruptique.

Il est important de savoir si notre patient suit des traitements de photothérapie ou de PUVA afin de bien déterminer les médicaments photosensibilisants. Bien que la

photothérapie constitue une option thérapeutique intéressante et efficace dans certains cas, son accessibilité limite souvent son utilisation.

Thérapies systémiques

Lorsque le patient est atteint de psoriasis en plaques étendu ou de psoriasis réfractaire aux traitements topiques, on a recours à des traitements systémiques. Leurs principales indications sont détaillées dans le **tableau X**¹.

Parmi les traitements systémiques de première ligne figurent le méthotrexate, l'aprémilast, l'acitrétine, la cyclosporine et les agents biologiques.

Le méthotrexate (MTX) est un inhibiteur de la dihydrofolate réductase aux propriétés anti-inflammatoires directes qui est indiqué dans le traitement du psoriasis modéré à sévère. Il est donné à raison de 7,5 à 25 mg une fois par semaine. Le tabac et un faible niveau de folates sont des facteurs qui diminuent la réponse thérapeutique au méthotrexate. Afin d'éviter certains effets indésirables, on doit donner une supplémentation en acide folique et, idéalement, 48 heures après la dose de MTX. Il existe plusieurs schémas thérapeutiques d'acide folique.

L'aprémilast est un inhibiteur de la phosphodiesterase-4. Il réduit la gravité et l'étendue du psoriasis en plaques de gravité modérée à sévère incluant les manifestations au niveau des ongles et du cuir chevelu ainsi que les symptômes palmoplantaires⁶².

L'acitrétine est un rétinoïde oral rarement utilisé en monothérapie. Il est souvent associé à des agents topiques ou à d'autres traitements comme la photothérapie pour une maîtrise plus rapide et plus complète¹.

La cyclosporine est un inhibiteur de la calcineurine utilisé comme immunomodulateur. Dans les cas graves de psoriasis, elle est efficace, mais doit être utilisée de façon intermittente¹.

Les agents biologiques sont des médicaments avec des propriétés immunomodulatrices. Ils sont utilisés dans le psoriasis modéré à sévère. Parmi les agents biologiques, l'arsenal thérapeutique se compose des inhibiteurs du facteur de nécrose tumoral TNF- α (étanercept, adalimumab et infliximab), des anticorps dirigés contre les interleukines IL-12 et IL-23 (ustékinumab), des anticorps dirigés contre l'interleukine IL-17A (sécukinumab, ixekizumab) et des anticorps dirigés contre l'interleukine IL-23 (guselkumab).

Sur le plan de l'efficacité, les agents biologiques permettent une maîtrise relativement rapide du psoriasis. Plusieurs études randomisées montrent une diminution significative et rapide des lésions associée à une diminution du PASI ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie des patients. Dans l'étude ACCEPT, l'ustékinumab a montré une supériorité par rapport à l'étanercept concernant le pourcentage de patients avec PASI-

XI Agents biologiques utilisés dans le traitement du psoriasis en plaques (selon les monographies)

Nom commercial	Nom générique	Cible	Source	Demi-vie moyenne	Tolérance à la température ambiante
Cosentyx^{MD}	Sécukinumab	IL-17	Anticorps humain	27 jours Intervalle : 22 à 31 jours	Maximum de 4 jours à 30 °C
Enbrel^{MD}	Étanercept	TNF-α	Protéine de fusion	4,25 jours Intervalle : 3 à 5,5 jours	Maximum de 60 jours à 27 °C
Erelzi^{MD}	Étanercept (biosimilaire)	TNF-α	Protéine de fusion	4,25 jours Intervalle : 3 à 5,5 jours	Maximum de 28 jours entre 20 et 25 °C
Humira^{MD}	Adalimumab	TNF-α	Anticorps humanisé	10 à 20 jours	Maximum de 14 jours à 25 °C
Inflectra^{MD}	Infliximab (biosimilaire)	TNF-α	Anticorps chimérique	En psoriasis : 7,7 à 10 jours	Reconstitué : maximum de 24 heures à 25 °C
Remicade^{MD}	Infliximab	TNF-α	Anticorps chimérique	7,7 à 10 jours	Reconstitué : maximum de 24 heures à 25 °C Non reconstitué : maximum de 6 mois à 30 °C
Simponi^{MD}	Golimumab	TNF-α	Anticorps humain	12 jours Intervalle : 9 à 15 jours	Reconstitué : doit être conservé à température ambiante pendant 6 heures maximum
Stelara^{MD}	Ustékinumab	IL-12 et IL- 23	Anticorps humain	3 semaines Intervalle : 15-32 jours	Maximum de 8 heures à température ambiante
Taltz^{MD}	Ixekizumab	IL-17	Anticorps humain	13 jours	Conserver au réfrigérateur seulement
Tremfya^{MD}	Guselkumab	IL-23	Anticorps humain	17 jours En psoriasis : 15 à 18 jours	Conserver au réfrigérateur seulement

N.B. Les demi-vies peuvent varier en fonction de l'indication ou de la pathologie sous-jacente (p. ex., la maladie de Crohn).

75 à 12 semaines de traitement (68 % des patients sous ustékinumab versus 57 % sous étanercept)⁶³. L'utilisation du sécukinumab permet un taux d'obtention du score PASI-75 signalé à la semaine 12 (versus placebo) : 77 % à 82 %; PASI-90 : 54 % à 59 %; et PASI-

XII Vaccins vivants et non-vivants⁶⁶⁻⁶⁷

Vaccins vivants	Vaccins non vivants		
BCG (lyophilisé avec glutamate) ^{MD}	Adacel ^{MD}	Gardasil 9 ^{MD}	Prevnar 13 ^{MD}
BCG (lyophilisé) ^{MD}	Act-HIB ^{MD}	Gardasil ^{MD}	Pneumovax 23 ^{MD}
Flumist Quadrivalent ^{MD} *intranasal	Adacel-Polio ^{MD}	Havrix ^{MD}	Quadracel ^{MD}
M-M-R II ^{MD}	Agriflu ^{MD}	Hiberix ^{MD}	Rabavert ^{MD}
Priorix ^{MD}	Avaxim ^{MD}	Imovax Polio ^{MD}	Recombivax HB ^{MD}
Priorix-Tetra ^{MD}	Bexsero ^{MD}	Imovax Rage ^{MD}	Shingrix ^{MD}
ProQuad ^{MD}	Boostrix ^{MD}	Infanrix hexa ^{MD}	Synflorix ^{MD}
Rota Teq ^{MD} *oral	Boostrix-Polio ^{MD}	Infanrix-IPV/Hib ^{MD}	Td Adsorbées
Rotarix ^{MD} *oral	Cervarix ^{MD}	Infanrix-IPV ^{MD}	Td-Polio Adsorbées
Varilrix ^{MD}	Dukoral ^{MD} *oral	Influvac ^{MD}	Tubersol ^{MD}
Varivax III ^{MD}	Engerix-B ^{MD}	Ixiaro ^{MD}	Twinrix ^{MD}
Vivotif ^{MD} *oral	Fluviral ^{MD}	Neis-Vac-C ^{MD}	Vivaxim ^{MD}
YF-Vax ^{MD}	Fluad ^{MD}	Menactra ^{MD}	Typherix ^{MD}
Zostavax II ^{MD}	Fluad pédiatrique ^{MD}	Menjugate ^{MD}	Typhim Vi ^{MD}
	Flulaval Tetra ^{MD}	Menveo ^{MD}	Vaqta ^{MD}
	Fluzone Haute dose ^{MD}	Nimenrix ^{MD}	
	Fluzone Quadrivalent ^{MD}	Pediacel ^{MD}	

N.B. Tous injectables, sauf si spécifié « intranasal » ou « oral ».

100 : 24 % à 29 %. Les nouveaux inhibiteurs de l'IL-17 (sécukinumab et ixekizumab) se révèlent plus efficaces que les agents biologiques moins récents : taux de réponse PASI-75 de 80 % à 90 % et de réponse PASI-90 d'environ 70 %. Le guselkumab a montré une supériorité dans les cas résistant à l'ustékinumab⁵⁸ et son efficacité s'est avérée supérieure à l'adalimumab (85 % contre 68,5 % à la semaine 24)⁶³⁻⁶⁵.

Sur le plan de l'innocuité, les agents biologiques sont des immunosuppresseurs. Ils peuvent provoquer des infections graves et opportunistes. Tous les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués pendant leur utilisation.

Les anti-TNF- α peuvent provoquer des éruptions psoriasiformes paradoxales chez 5 % à 10 % des patients.

XIII Médicaments ayant un impact sur le psoriasis^{1,68-69}

Médicaments pouvant aggraver le psoriasis		
Acétazolamide	Fluoxétine	Sels d'or
Acide valproïque	Gemfibrozil	Certains antibiotiques : tétracyclines (p. ex., doxycycline)
AINS (p ex., indométacine)	Hydroxychloroquine	Potassium
Amiodarone	IECA	Procaïne
Benzodiazépine	Imiquimod	Progestérone
Bêtabloquant	Interféron	Quinidine
Carbamazépine	Lithium	
Chloroquine	Mercure	
Cimétidine	Morphine	
Clonidine	Olanzapine	

* Les noms en caractère gras sont ceux pour lesquels le lien avec le psoriasis est le plus documenté. En cas de prescription de l'un de ces médicaments, l'intervention clinique la plus appropriée demeure encore peu étudiée. De plus, il faut tenir compte du contexte et du temps de latence d'apparition, soit plusieurs jours à plusieurs mois (48 semaines en moyenne). Le jugement clinique du pharmacien s'impose.

Le **tableau XI** illustre les différents agents biologiques utilisés dans le traitement du psoriasis, tandis que le **tableau XII** présente les vaccins vivants (contre-indiqués) et non vivants pouvant être administrés. Le **tableau XIII** présente la liste des médicaments pouvant aggraver le psoriasis.

Conclusion

Les dernières découvertes sur le psoriasis ont permis d'améliorer l'approche thérapeutique en redéfinissant les critères de gravité et en réévaluant les objectifs de traitement. Toutefois, encore à ce jour, le psoriasis demeure sous-diagnostiqué et son traitement n'est toujours pas optimal.

Le pharmacien ne doit jamais perdre de vue que le psoriasis est une maladie chronique aux multiples facettes et au lourd fardeau tant physique qu'émotionnel. La surveillance thérapeutique doit prendre en compte l'impact sur la qualité de vie et la forte prévalence de comorbidités qui l'accompagnent (voir **Suivi et surveillance de la thérapie** ). Nos interventions doivent être individualisées et empathiques.

Suivi et surveillance des thérapies systémiques

Médicament	Début d'action	Innocuité	Suivi thérapeutique
Méthotrexate	De 6 à 8 semaines	■ Risque de toxicité hépatique (suivi continu de la fonction hépatique) ■ Généralement administré avec un supplément de folate pour réduire la toxicité systémique ■ Risque accru d'infections, nausées, anorexie, ulcères buccaux, fatigue	■ Plusieurs interactions avec d'autres médicaments, dont les antibiotiques ■ Analyses sanguines à intervalles réguliers pour évaluer la fonction hépatique et formule sanguine complète ■ Surveillance de la fonction rénale ■ Albuminémie
Acitrétine	Amélioration après 2 à 3 mois	■ Peau, bouche, nez et ongles secs, douleurs musculaires ou articulaires, démangeaisons ■ Tératogène et strictement contre-indiqué pendant la grossesse ■ *Ne pas utiliser chez les femmes en âge de procréer, sauf si elles acceptent d'utiliser une méthode contraceptive pendant 3 ans après l'arrêt du traitement	■ Surveiller les taux de cholestérol et de triglycérides, ainsi que la fonction hépatique et rénale
Cyclosporine	2 à 12 semaines	■ Toxicité rénale cumulative ■ Peut exacerber l'hypertension artérielle et l'hypertriglycéridémie	■ La fonction rénale, la tension artérielle et les taux de triglycérides doivent être étroitement surveillés avant, pendant et après le traitement
Aprémilast	16 semaines; activité maintenue jusqu'à 104 semaines de traitement	■ Nausée, diarrhée, infection des voies respiratoires supérieures, céphalée	■ Certains cas de dépression et de comportement suicidaire signalés ■ Certains patients prenant l'aprémilast présentent une perte de poids
Anti-TNF-α (Adalimumab) (Étanercept) (Infliximab)	Délai d'action (25 % ayant obtenu le score PASI-75) : 4,6 semaines	■ Infections graves (tuberculose, septicémie bactérienne, infections fongiques invasives), autres pathogènes opportunistes, lymphome et autres types de cancer ■ Exacerbation ou apparition d'une maladie démyélinisante, aggravation ou apparition d'insuffisance cardiaque chronique, pancytopénie ou cytopénie, anaphylaxie ou réaction allergique grave, syndrome de type lupus, réactivation du virus de l'hépatite B	
Inhibiteur du IL-17A (Sécukinumab)	Délai d'action signalé (délai avant la réduction de 50 % du score PASI) : 3,0 semaines	■ Infections graves, TB, exacerbation de la maladie de Crohn, réactions d'hypersensibilité ■ Infections à Candida albicans	
Inhibiteur du IL-12, IL-23 (Ustékinumab) (Ixekizumab)	Délai d'action (25 % ayant obtenu le score PASI-75) : 3,5 semaines	■ Infections graves p. ex., mycobactéries, salmonelle, vaccin BCG, tuberculose), cancers, anaphylaxie ou réaction d'hypersensibilité, syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible	■ Pour le moment, aucun effet rebond n'a été signalé chez les patients qui ont cessé de recevoir un traitement par ustékinumab.

Conseils aux patients

Généralités

1. Poser des questions sur le diagnostic et les signes et symptômes.
2. Fournir de l'information sur la prise en charge pharmacologique et non pharmacologique.
3. Conseiller des soins de la peau adéquats.
4. Poser des questions sur les habitudes de vie (statut tabagique) et les antécédents familiaux.
5. Déterminer les barrières à l'adhésion, s'il y a lieu.

Corticothérapie

Conseiller le patient sur la région d'application, la quantité maximale à appliquer, la durée du traitement et les effets secondaires. Effectuer un suivi à chaque renouvellement.

Diagnostic de psoriasis en plaques...

Le psoriasis

À quel moment avez-vous observé les premières lésions et à quel endroit ?

Quelle est l'étendue de la surface cutanée atteinte ?

Abordez les facteurs déclenchants ou les facteurs aggravants pouvant être identifiés par le patient.

Impact du psoriasis

Évaluer l'impact de la maladie sur sa qualité de vie, dont un score DLQI de base comme référence future.

Vérifier s'il y a des comorbidités associées (cardiovasculaires, rhumatologiques ou psychiatriques, ou autres).

Vérifier s'il y a un suivi médical prévu et orienter au besoin.

Suivi

Évaluez l'amélioration des symptômes (PASI) et de la qualité de vie (DLQI)

Les traitements favorisent-ils une adhésion et une acceptation optimales ?

Le patient présente-t-il de nouvelles comorbidités ?

Au DSQ, vérifier les tests de laboratoire pertinents.

Ordonnance pour un produit biologique...

Votre patient a-t-il l'une des conditions particulières suivantes à prendre en considération ?

Moins de 18 ans ou plus de 65 ans

Grossesse ou allaitement

Insuffisant rénal ou hépatique

Antécédent de cancer

Tabagisme actif

Immunosupprimé

Le patient présente-t-il...

Des signes et des symptômes d'infection active ?

Des antécédents de tuberculose, de VIH, d'hépatite ou de cancer ?

La vaccination

Si un vaccin vivant doit être administré, envisager une option alternative ou retarder le début du traitement par produit biologique.

du patient est-elle à jour ?

Le patient envisage-t-il de voyager dans une région nécessitant une vaccination particulière ? Portez une attention particulière aux vaccins vivants.

Un traitement d'association est-il envisagé ?

Un pont thérapeutique est-il planifié ?

Un traitement d'appoint pour les exacerbations est-il prescrit ?

Suivi

Surveiller l'apparition de signes et de symptômes d'infections.

Une chirurgie est-elle prévue au cours du traitement sous biologique ?

Valeurs de laboratoire au DSQ (selon le médicament).

Les avancées pharmacothérapeutiques, en plein essor, laissent entrevoir l'espoir de maîtriser la maladie à long terme. Les traitements sont nombreux, efficaces, et la recherche dans le domaine est en pleine expansion, si bien que l'atteinte d'un PASI-100 devient une réalité et un objectif atteignable. Le pharmacien, en mettant en place une alliance thérapeutique avec le patient (voir les **Conseils aux patients** ) , devient un professionnel de la santé essentiel. ■

Références

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

1. **Lignes directrices canadiennes pour la prise en charge du psoriasis en plaques, juin 2009.**
2. **Diagnostic et prise en charge du psoriasis. Canadian Family Physician. Le Médecin de famille canadien. Vol 63 : avril 2017.**
3. National Psoriasis Fondation www.psoriasis.org; consulté sur le Web en juillet 2018.
4. Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence Rosa Parisi, Deborah P.M. Symmons, Christopher E.M. Griffiths, Darren M. Ashcroft on behalf of the Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Journal of Investigative Dermatology (2013) 133, 377-85; doi: 10.1038/jid.2012.339; published online 27 September 2012.
5. Global report on Psoriasis. World Health Organization 2016.
6. National Psoriasis Foundation. The history of psoriasis. Mis à jour en octobre 2015. Disponible : <https://www.psoriasis.org/advance/history-psoriasis>
7. Levy AR, Davie AM, Brazier NC, Jivraj F, Albrecht LE, Gratton D et coll. Economic burden of moderate to severe plaque psoriasis in Canada. Int J Dermatol. 2012; 51(12):1432-40.
8. Lemay, R. Pharmacothérapie du psoriasis. Québec Pharmacie vol. 53, n° 3, mars 2006.
9. Regard sur les cosmétiques. Disponible : <https://www.regard-sur-les-cosmetiques.fr/nos-regards/le-psoriasis-une-etymologie-floue-en-revanche-des-temoignages-tres-clairs-609/>
10. Kastelein. K. Dermatoharmony. Psoriasis. Overview. Mis à jour en 2011. Disponible : <https://www.dermaharmony.com/psoriasis/psoriasisishistory.aspx>
11. Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis: Overview Journal of Cutaneous Medicine and Surgery, Vol 15, n° 4 (July/August), 2011: 210-21.
12. Basra MK, Fenech R, Gatt RM, Salek MS and Finlay AY. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: A comprehensive review of validation data and clinical results. Br J Dermatol. 2008; 159: 997-1035.
13. Audrey N., Jean-François N. European Journal of Dermatology: Physiopathologie du psoriasis. [En ligne.] Disponible : http://allergo.lyon.inserm.fr/psoriasis_docs/Physiopathologie%20-%20Psoriasis.pdf
14. INESSS. Questionnaire sur la santé du patient, QSP-9 version à neuf questions. Octobre 2015. Disponible : http://inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Geriatrie/INESSS_FicheOutil_QSP-9.pdf
15. National Psoriasis Foundation. The link between psoriatic disease and mental illness. Mis à jour en 2015. Disponible : <https://www.psoriasis.org/advance/link-between-psoriatic-disease-and-mental-illness>

16. WebMD. How Are Psoriasis and Depression Linked? Disponible : <https://www.webmd.com/skin-problems-and-treatments/psoriasis/psoriasis-depression-link#1&2>
17. Lynde C, et coll. The burden of psoriasis in Canada: Insights from the pSoriasis Knowledge IN Canada (SKIN) survey. J Cutan Med Surg 2009; 13(5): 235-52. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19769832>
18. Rebecca M. Law; Wayne P. Gulliver. Chapter 97: Psoriasis. Mis à jour en avril 2018. Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach 10^e édition.
19. Ogawa E, Sato Y, Minagawa A, Okuyama R. Pathogenesis of psoriasis and development of treatment. J Dermatol. 2018 Mar; 45(3): 264-72.
20. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, Gelfand JM. Psoriasis and comorbid diseases: Implications for management. J Am Acad Dermatol. 2017 Mar; 76(3): 393-403.
21. **Canadian Psoriasis Guidelines Addendum Committee. 2016 Addendum to the Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis 2009. J Cutan Med Surg. 2016 Sep; 20(5): 375.**
22. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. Lancet. 2015 Sep 5; 386 (9997): 983-94.
23. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. Semin Immunopathol. 2016 Jan; 38(1): 11-27.
24. Grine L, Dejager L, Libert C, Vandenbroucke RE. An inflammatory triangle in psoriasis: TNF, type I IFNs and IL-17. Cytokine Growth Factor Rev. 2015 Feb; 26(1): 25-33.
25. Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, Gordon K, Horn EJ, Korman NJ, Korver G, Krueger GG, Strober BE, Lebwohl MG; National Psoriasis Foundation. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. J Am Acad Dermatol. 2008 Jun; 58(6): 1031-42.
26. **Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, Gelfand JM. Psoriasis and comorbid diseases: Implications for management. J Am Acad Dermatol. 2017 Mar; 76(3): 393-403.**
27. Guénette L, Moisan J, Guillaumie L. L'adhésion au traitement médicamenteux, Concepts et moyens pour la maintenir ou l'améliorer. Profession Santé. Octobre 2011.
28. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, Wong PK. Medication compliance and persistence: Terminology and definitions. Value Health. 2008 Jan-Feb; 11(1): 44-7.
29. Dostie C., Heon-Lachapelle, O. Le psoriasis : les traitements topiques : comment s'y retrouver. Le Médecin du Québec. Volume 48, n° 6, juin 2013. 77-80. Disponible : <https://lemedecinduquebec.org/Media/120296/077-080info-comprimee0613.pdf>
30. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb A, Koo JY, Lebwohl M, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Bhushan R; American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. J Am Acad Dermatol. 2009 Apr; 60(4): 643-59.
31. Best Practice Advocacy Centre New Zealand. Choosing a topical treatment for patients with chronic plaque psoriasis. Février 2017. Disponible : <https://bpac.org.nz/2017/docs/psoriasis-2.pdf>
32. Les agents topiques dans le traitement du psoriasis en plaques fondé sur des données probantes. Dr Michel Boivin. Formation continue. Juillet-août 2012.
33. Boehncke WH, Schon MP. Psoriasis. Lancet 2015; 386: 983-94.

34. Maccarelli FJ et Shenenerberger DW. Phénomène de Kœbner : les traumatismes cutanés peuvent déclencher des exacerbations du psoriasis. *Postgrad Med* 2005; 118 (6): 45-6.
35. Guenther L et Gulliver W. Psoriasis comorbidities. *J Cutan Med Surg* 2009; 13 (S12): S77-S87.
36. Dowlathshahi, EA et coll. *J Invest Dermatol.* 2014; 134 (6):1542-51.
37. Canadian Psoriasis Guidelines Addendum Committee. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 2016, Vol. 20(5) 375-431.
38. Diagnostic et prise en charge du psoriasis. Whan B. Kim MD Dana Jerome MD MEd FRCPC Jensen Yeung MD FRCPC. e210 Canadian Family Physician • Le Médecin de famille canadien | Vol 63: avril • avril 2017.
39. **Le psoriasis : reconnaître et prendre en charge les comorbidités médicales et psychosociales. Par Jordana Schachter, m.d. et Denis Sasseville, m.d. frcpc. Volume 7, n° 1. 2011.**
40. Ocular psoriasis. Balvinder Rehal, BS, a, c Bobeck S. Modjtahedi, MD, b, c Lawrence S. Morse, MD, PhD, b Ivan R. Schwab, MD, b and Howard I. Maibach, MDc Sacramento and San Francisco, California
41. Kimball AB, Robinson D Jr, Wu Y, Guzzo C, Yeilding N, Paramore C, Fraeman K, Bala M. Cardiovascular disease and risk factors among psoriasis patients in two US healthcare databases, 2001-2002. *Dermatology.* 2008; 217 (1): 27-37.
42. Love TJ, Qureshi AA, Karlson EW, Gelfand JM, Choi HK. Prevalence of the metabolic syndrome in psoriasis: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006. *Arch Dermatol.* 2011 Apr; 147 (4): 419-24.
43. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad, Dermatol.* 1995 Jun; 32(6): 982-6. PubMed PMID: 7,751,469.
44. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2006 Dec; 298 (7): 321-8.
45. Mallbris L, Akre O, Granath F, Yin L, Lindelöf B, Ekbom A, Ståhle-Bäckdahl M. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients.
46. Questionnaire de qualité de vie en dermatologie. AY Finlay, GK Khan, April 1992. Disponible : http://sites.cardiff.ac.uk/dermatology/files/2014/04/DLQI_French_Algeria.pdf
47. Société française de dermatologie. DLQI – Dermatology Life Quality Index. Disponible : <http://www.sfdermato.org/media/pdf/recommandation/dlqi-bbfd6e5efebddec92aaf981ab754a292.pdf>
48. Dermatology Like Quality Index (DLQI). Disponible : <http://www.bad.org.uk/shared/get-file.ashx?id=1653&itemtype=document>
49. Eichenfeld LF, et coll. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 71:116-132.
50. Dans quel pot trouve-t-on le meilleur onguent ? Hélène Demers et Caroline St-Jacques, *Le Médecin du Québec*, volume 46, n° 3, mars 2011
51. Choosing Topical Corticosteroids, Jonathan D. Ference, Allen R. Last, *Family Physician*, January 15, 2009, Volume 79, Number 2
52. Martin SL, McGoey ST, Bebo BF Jr, Feldman SR. Patients' educational needs about topical treatments for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Jun; 68(6): e163-8. doi: 10.1016/j.jaad.2012.04.016.
53. Aubert H, Barbarot S. [Non adherence and topical steroids]. *Ann Dermatol Venereol.* 2012 Jan; 139 Suppl 1: S7-12. doi: 10.1016/S0151-9638 (12)70102-3. Review. French.

54. Ellis RM et coll. Potential barriers to adherence in pediatric dermatology. *Pediatric Dermatology*. 2011; 28(3): 242-244. <http://199.171.202.195/doi/10.1111/j.1525-1470.2011.01493.x/abstract>
55. Topical Corticosteroids. *Skin Therapy Letter*. 2005-2012, Canadian Edition. http://www.skintherapyletter.ca/stl/treatment/eczema/topical_corticosteroids.html
56. Smiley T. Topical anti-inflammatory treatment for management of atopic dermatitis: Demystifying the role of topical calcineurin inhibitor therapy. *Canadian Healthcare Network*. 2006. http://www.canadianhealthcarenetwork.ca/files/2009/10/ce_astella_en_jun06.pdf
57. RxBriefCase. Adam Natsheh, Ron Pohar, Brad Couldwell. *Pharmaciens : améliorer l'adhésion au traitement et les résultats*.
58. Van de Kerkhof PC. Therapeutic strategies: Rotational therapy and combinations. [En ligne.] *Clin Exp Dermatol*. 2001 Jun; 26(4): 356-61. Disponible : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1046/j.1365-2230.2001.00829.x>
59. Koo J, Blum RR, Lebwohl M. A randomized, multicenter study of calcipotriene ointment and clobetasol propionate foam in the sequential treatment of localized plaque-type psoriasis: short- and long-term outcomes. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Oct; 55(4): 637-41.
60. Lebwohl M, Yoles A, Lombardi K, Lou W. Calcipotriene ointment and halobetasol ointment in the long-term treatment of psoriasis: Effects on the duration of improvement. *J Am Acad Dermatol*. 1998 Sep; 39(3): 447-50.
61. Sagaert S et Ropke M. The biological rationale for use of Vitamin D analogs in combination with corticosteroids for topical.
62. DEEKS, ED. "Apremilast: A Review in Psoriasis and Psoriatic Arthritis." *Drugs*. Août 2015; 75 (12): 1393-403.
63. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, et coll, ACCEPT Study Group. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med*. 2010 Jan 14; 362 (2):118-28.
64. Langley RG, Tsai TF, Flavin S, et coll. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: Results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial [archive], *Br J Dermatol*. 2017.
65. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, et coll. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial [archive], *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76: 405-17.
66. *Protocole d'immunisation du Québec, mise à jour en 2018*, pages 213 et 214.
67. Gouvernement du Canada. Page 24: *Guide canadien d'immunisation : Partie 4 – Agents d'immunisation active*. Consulté le 11 juillet 2018. Disponible : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-4-agents-immunisation-active/page-24-vaccin-contre-varicelle.html>
68. Basavaraj KH, Ashok NM, Rashmi R, Praveen TK. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. *Int J Dermatol*. 2010; 49: 1351-61.
69. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, et coll. *European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris*. Update 2015. EDF in cooperation with EADV and IPC. Zurich: European Dermatology Forum 2015. Disponible : www.euroderm.org/edf/index.php/edf-guidelines/category/5-guidelines-miscellaneous

8. Pierre, 32 ans, est un patient infecté par le VIH. Il présente un psoriasis en plaques étendu. Les traitements topiques comme le calcipotriol en pommade ne fonctionnent plus. Parmi les solutions de rechange thérapeutiques suivantes, laquelle serait la plus appropriée pour traiter le psoriasis de Pierre ?
- | | | |
|----------------|----------------|--------------|
| ■ Méthotrexate | ■ Cyclosporine | ■ Acitrétine |
| ■ Étanercept | ■ Ustékinumab | |
9. Monique, 32 ans, a pris du Soriatane (acitrétine) lorsqu'elle avait 27 ans. Elle désire tomber enceinte et se demande si elle le peut, car, à l'époque, son dermatologue lui avait dit qu'elle devrait utiliser une méthode contraceptive, même après l'arrêt du traitement. Lequel parmi les énoncés suivants est faux ?
- Il est recommandé d'attendre au moins trois ans avant de concevoir après la fin d'un traitement par l'acitrétine.
 - La grossesse est considérée comme une contre-indication à la photothérapie UVB.
 - Des données ont démontré que les inhibiteurs TNF α sont sécuritaires pendant la grossesse.
10. Sandrine, 36 ans, est avocate. Elle voyage beaucoup depuis quelque temps, ayant à traiter le dossier d'une fusion très importante. Elle présente tous les hivers une exacerbation de son psoriasis en plaques dont les symptômes étaient relativement bien maîtrisés jusqu'ici par une pommade de dipropionate de bétaméthasone. Cette année, elle a plus de difficultés à les maîtriser (PASI > 17). Elle en parle donc à son dermatologue. Ce dernier lui remet l'ordonnance suivante :
- Dovobet^{MD} (dipropionate de bétaméthasone et calcipotriol) pommade, application locale BID (REN = 4).
 - Par la suite, Dovonex^{MD} (Calcipotriol) ong. BID tous les jours de la semaine et Dovobet^{MD} pendant les deux jours de la fin de semaine (REN = 12).
- Les énoncés suivants sont adéquats au sujet de l'ordonnance de Sandrine sauf un, lequel ?
- L'utilisation du calcipotriol durant la semaine et l'association avec le corticostéroïde les jours de fin de semaine devraient contribuer à maintenir une rémission une fois les lésions sous contrôle.
 - Vous préparez pour Sandrine une magistrale de dipropionate de bétaméthasone et de calcipotriol dans les mêmes proportions, car vous n'avez pas de Dovobet à la pharmacie.
 - Vous informez Sandrine que le calcipotriol peut provoquer une légère irritation de sa peau, mais que cela devrait être transitoire.
 - Vous recommandez à Sandrine d'utiliser une crème hydrolipidique (émollient) afin de l'aider à obtenir une maîtrise de ses symptômes.
 - Vous informez Sandrine qu'il lui faut éviter d'appliquer l'association de calcipotriol et de dipropionate de bétaméthasone au niveau du visage, des plis cutanés et des zones génitales.

Suite des questions sur la page suivante



11. Concernant les agents biologiques utilisés dans le traitement du psoriasis, lequel des énoncés suivants est vrai ?

- Pour le moment, aucun effet rebond n'a été signalé chez les patients qui ont cessé de recevoir un traitement par ustékinumab.
- Un patient avec un score PASI de 10 et un psoriasis en plaques localisé aux coudes et au cuir chevelu est un bon candidat à l'adalimumab ou à l'ustékinimab.
- En général, l'ustékinumab est bien toléré sauf pour les réactions au point d'injection sévères.
- L'ustékinumab peut provoquer des éruptions psoriasiformes paradoxales en début de traitement.

12. En présence de psoriasis, le risque de comorbidités est accru. Parmi les comorbidités suivantes, laquelle n'en fait pas partie ?

- Les maladies inflammatoires de l'intestin
- Le diabète
- Les uvéites
- La spondylite ankylosante
- La maladie pulmonaire obstructive chronique

13. Vous recevez l'ordonnance suivante pour des lésions de psoriasis sur les mains. Quelle devrait être la durée de traitement à inscrire au dossier ?

- | | | |
|--|------------|------------|
| ■ Rx: Dermovate pommade #50 g ren : 2 | ■ 14 jours | ■ 30 jours |
| Sig: Loc bid ms sur régions affectées | ■ 25 jours | ■ 10 jours |
| Dre P. Soriasis | | |

14. Parmi les vaccins suivants, lequel peut être administré en même temps que le Cosentyx^{MD} ?

- Vivotif^{MD}
- Dukoral^{MD} (oral)
- Zostavax II^{MD}
- Flumist^{MD} (intranasal)

15. Un des aspects de la surveillance thérapeutique est la vigilance en ce qui concerne les facteurs aggravants ou déclenchants. Quels sont-ils parmi les suivants ?

- Le tabagisme et l'ibuprofène
- La bière et la sertraline
- La dermatite séborrhéique

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

d'ICI
DEPUIS 1955



Ensemble vers de NOUVEAUX HORIZONS

Pro Doc est la plus ancienne entreprise de médicaments génériques au Québec et n'a cessé de progresser depuis 1955, ce dont nous sommes particulièrement fiers.

Malgré les enjeux de notre industrie, d'aujourd'hui et de demain, notre détermination à vous offrir le meilleur taux de service de l'industrie, tout en ayant l'une des meilleures offres, est le gage de notre partenariat envers vous.

C'est pourquoi nous croyons que de travailler tous ensemble nous permettra d'assurer un avenir prometteur à nos entreprises respectives!

100%
à votre service

Pro Doc

FOIRE AUX QUESTIONS

À propos de Tresiba® une fois par jour (insuline dégludec)

TRESIBA®
insuline dégludec injection

Amélioration démontrée de la maîtrise glycémique¹

Qu'est-ce que Tresiba® et quelle est son indication?

Tresiba® (insuline dégludec injection) est un analogue de l'insuline basale à action ultraprolongée, qui a une **durée d'action supérieure à 42 heures**. Tresiba® est utilisé pour abaisser la glycémie^{1*}.

Tresiba® est indiqué dans le traitement en une seule prise quotidienne des adultes atteints de diabète sucré afin d'améliorer la maîtrise de la glycémie. Tresiba® est aussi indiqué dans le traitement des enfants (> 2 ans) atteints de diabète sucré de type 1.

Quelle est la posologie de Tresiba®?

Posologie unique quotidienne pratique^{1*†}



Exemple d'un cas d'administration de Tresiba®

Tresiba® devrait être administré une fois par jour, de préférence à la même heure tous les jours. Si l'administration à la même heure tous les jours n'est pas possible, Tresiba® permet un horaire d'administration d'insuline flexible. Les doses doivent être prises à un intervalle d'au moins 8 heures.

Cas fictif qui ne représente pas nécessairement tous les patients.

Entamez le traitement par Tresiba® chez vos patients^{1†‡}

Patient n'ayant jamais pris d'insuline

Adultes atteints **DT2** ■ Instaurer à raison de **10 Unités** et ajuster les doses individuelles par la suite

DT1 ■ Établir la dose quotidienne totale d'insuline de 0,2 à 0,4 Unité/kg/jour
□ Instaurer le traitement par Tresiba® à une dose de 1/3 à 1/2 de la dose quotidienne totale d'insuline
□ Administrer le reste de la dose sous forme d'insuline prandiale

Patient changeant d'insuline basale

Adultes atteints **DT2** ■ Remplacer 1:1 s'il s'agit d'une insuline basale prise une fois par jour
■ Réduire la dose de 20 % s'il s'agit d'une insuline basale prise deux fois par jour ou Toujeo®

DT1 ■ Réduire la dose de 20 %

- On recommande de surveiller la glycémie de près pendant le changement de traitement et dans les semaines qui suivent
- Ajuster les doses et l'horaire d'administration de l'insuline prandiale et des antidiabétiques pris en association, au besoin

Comment pourriez-vous entamer le traitement par Tresiba® chez cette patiente?

Profile de la patiente :



Margot

- 52 ans
- Diabète de type 2
- N'a jamais pris d'insuline

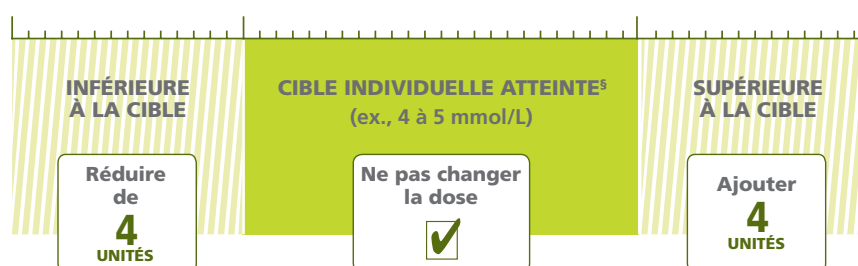
Entamer le traitement par Tresiba®

- Instaurer à raison de **10 Unités** une fois par jour et ajuster les doses individuelles par la suite

Comment ajuster la dose de Tresiba® chez les patients atteints de diabète de type 2?

Exemple de posologie et d'ajustement posologique²

La dose de Tresiba® une fois par jour peut être **ajustée une fois par semaine** d'après la glycémie mesurée **le matin même** (avant le déjeuner) :



Adaptation de Philis-Tsimikas, et al., 2013.

Margot ajuste sa dose d'au plus 4 Unités chaque semaine parce qu'elle n'a pas atteint sa cible de glycémie avant le déjeuner. Après 4 semaines, elle prendra 22 Unités de Tresiba® par jour.

Et si Margot oubliait de prendre une dose de Tresiba®?

Exemple de posologie de Tresiba®

- Margot prend systématiquement sa dose de Tresiba® tous les jours à 7 h
- Margot s'est levée tôt pour s'occuper de son petit-fils et a oublié de prendre sa dose. Elle devrait :
 - Prendre sa dose **dès qu'elle constate son oubli**
- À l'heure du dîner, à midi, Margot constate qu'elle a oublié de prendre sa dose et la prend immédiatement
 - Puisque **plus de 8 heures** se sont écoulés entre 7 h et midi, elle peut **prendre sa dose à l'heure habituelle**, le lendemain matin, et continuer de suivre l'horaire d'administration habituel

* La signification clinique n'a pas été établie.

† La posologie de Tresiba® doit être personnalisée et ajustée sous la supervision d'un professionnel de la santé, selon les besoins métaboliques du patient et la valeur cible pour la maîtrise glycémique. La glycémie doit être surveillée adéquatement.

‡ Veuillez consulter la monographie pour obtenir les renseignements posologiques complets.

§ D'après les Lignes directrices de Diabète Canada : Les objectifs glycémiques doivent être personnalisés. Les objectifs de Diabète Canada peuvent varier.

Veuillez consulter les Lignes directrices pour plus d'information³.

Cas fictif qui ne représente pas nécessairement tous les patients.

DT1 = diabète de type 1; DT2 = diabète de type 2.

FOIRE AUX QUESTIONS

Comment Tresiba® est-il fourni?

Tresiba® est administré par injection sous-cutanée et est offert dans le stylo prérempli FlexTouch®¹.

Forme posologique	Unités maximales par injection	Unités par stylo	Palier posologique
FlexTouch® à 200 Unités/mL	160 Unités	600 Unités	2 Unités
FlexTouch® à 100 Unités/mL	80 Unités	300 Unités	1 Unité

Forme posologique	Stylos par boîte	Unités par boîte
FlexTouch® à 200 Unités/mL	3 stylos	1800 Unités
FlexTouch® à 100 Unités/mL	5 stylos	1500 Unités



Aucun calcul n'est nécessaire pour déterminer la dose de Tresiba®. Le sélecteur de dose indique la dose sélectionnée en Unités.

Comment Tresiba® est-il entreposé?

Avant la première utilisation :

Conserver Tresiba® au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

En cours d'utilisation :

Après la première utilisation, ou s'il est transporté comme stylo de rechange, Tresiba® peut être conservé à la température ambiante (n'excédant pas 30 °C) ou au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) pendant 56 jours (8 semaines)¹. Après la première utilisation, Lantus® (insuline glargine U100) peut être conservé au réfrigérateur ou à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) jusqu'à 28 jours (4 semaines)⁴.

Les données sont tirées des monographies de produit respectives. La signification clinique comparative n'a pas été établie.

Quelles sont les caractéristiques du stylo FlexTouch®?

- Facile à utiliser : Le seul stylo prérempli muni d'un bouton-poussoir non extensible qui demande une légère pression⁵*
- Un clic en fin de dose confirme que la dose a été injectée⁶*
- Jugé significativement plus facile à utiliser par les patients et les professionnels de la santé (tous $p < 0,0001$)⁵,⁷
 - 83 % et 85 % des patients et professionnels de la santé ont préféré le stylo FlexTouch® au stylo SoloStar® et au stylo KwikPen^{MC}, respectivement*
 - 9 % préféraient SoloStar®; 6 % n'avaient aucune préférence
 - 4 % préféraient KwikPen^{MC}; 9 % n'avaient aucune préférence

Utilisation clinique :

- Non recommandé pour le traitement de l'acidocétose diabétique

Contre-indication :

- Pendant les épisodes d'hypoglycémie

Mises en garde et précautions les plus importantes :

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent de l'insuline.

- La glycémie doit être surveillée
- Les réactions hypoglycémiques ou hyperglycémiques non corrigées peuvent entraîner un évanouissement, un coma et même la mort
- Tout changement d'insuline doit être effectué avec prudence et sous surveillance médicale

Administration

- Examiner la préparation avant son administration et ne l'utiliser que si elle est limpide et incolore
- Ne pas mélanger avec d'autres insulines, administrer par voie intraveineuse ou utiliser dans une pompe à perfusion d'insuline

Autres mises en garde et précautions pertinentes :

- Consulter la monographie des antidiabétiques oraux pris en association pour connaître leurs mises en garde et précautions
- Le stress ou les maladies concomitantes, notamment les infections et la fièvre, peuvent modifier les besoins en insuline
- Tresiba® ne doit pas être dilué
- L'administration en concomitance avec des thiazolidinédiones (TZD) n'est pas indiquée chez les patients atteints de diabète de type 2, car elle peut causer une insuffisance cardiaque et de l'œdème
- Risques associés au partage de dispositifs d'administration d'insuline
- Hyperglycémie
- Risque d'hypokaliémie
- La dose devra peut-être être ajustée en présence d'insuffisance hépatique ou rénale
- Risque de réactions immunitaires (réactions allergiques généralisées ou production d'anticorps)
- Utilisation chez les femmes enceintes ou qui allaitent
- Utilisation chez les enfants
- Utilisation chez les personnes âgées

Pour de plus amples renseignements :

Veuillez consulter la monographie au www.tresibapm-f.ca pour obtenir plus de renseignements sur les réactions indésirables, les interactions médicamenteuses et les renseignements posologiques qui ne sont pas abordés dans la présente.

Vous pouvez également obtenir la monographie du produit en communiquant avec nous au 1-800-465-4334.

* La signification clinique comparative n'a pas été établie.

Références :

1. Monographie de Tresiba®. Novo Nordisk Canada Inc., 2018.
2. Philis-Tsimikas A, et al. Insulin degludec once-daily in type 2 diabetes: simple or step-wise titration (BEGIN: once simple use). *Adv Ther.* 2013;30(6):607-622.
3. Comité d'expert des lignes directrices de pratique clinique de Diabète Canada. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes.* 2018;42:S1-S325.
4. Monographie de Lantus®. sanofi-aventis Canada Inc., 2017.
5. Bailey T, et al. Usability and preference evaluation of a prefilled insulin pen with a novel injection mechanism by people with diabetes and healthcare professionals. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(10):2043-2052. Voir Oyer D, et al., 2011 pour le plan de l'étude design.
6. Pfützner A, et al. Accuracy and preference assessment of prefilled insulin pen versus vial and syringe with diabetes patients, caregivers, and healthcare professionals. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(5):475-481.
7. Oyer D, et al. Ease of use and preference of a new versus widely available prefilled insulin pen assessed by people with diabetes, physicians and nurses. *Expert Opin Drug Deliv.* 2011;8(10):1259-1269. Deux études multicentriques avec permutation sur la facilité d'emploi ont été menées pour évaluer les perceptions et la préférence pour le stylo FlexTouch® par rapport aux stylos SoloStar® (n = 120) et KwikPen^{MC} (n = 160) chez des patients atteints de diabète et des professionnels de la santé (médecins et infirmières). Les participants ont été répartis aléatoirement pour commencer avec l'un des dispositifs. Après avoir reçu les instructions sur l'emploi du stylo, chaque participant devait injecter plusieurs doses dans un coussin en mousse et répondre à des questions sur la facilité d'emploi, la confiance et la préférence.



Lantus® est une marque déposée de sanofi-aventis Canada Inc.
Toutes les autres sont des marques déposées de Novo Nordisk A/S et sont utilisées par Novo Nordisk Canada Inc.
Novo Nordisk Canada Inc., tél. : 905-629-4222 ou 1-800-465-4334.
www.novonordisk.ca
© Novo Nordisk Canada Inc.

CA/T5/1018/0075F



Texte rédigé par **Laurence Guay**, Pharm. D., candidate à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction

Révision : Amélie Cossette-Côté, B. Pharm., M. Sc., CISSS du Bas-Saint-Laurent - Installation du centre hospitalier régional de Rimouski

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

Texte original soumis le 6 février 2019

Texte final remis le 12 février 2019

Cette chronique vise à promouvoir la pharmacovigilance auprès des pharmaciens. Elle renseigne les pharmaciens sur les effets indésirables. Elle démontre comment mettre en pratique la pharmacovigilance. Après avoir lu l'article, le lecteur doit connaître le mode de présentation habituel d'un effet indésirable donné, son incidence et les éléments pouvant aider à le reconnaître, le prévenir ou le traiter.

Responsable de cette chronique :

 **Nouzha El Ouazzani, B. Pharm., M. Sc.**

Hyperparathyroïdie induite par le sunitinib

Introduction

Les troubles minéraux et osseux sont une problématique importante associée aux maladies rénales chroniques. En effet, le déclin de la fonction rénale entraîne une détérioration progressive de l'homéostasie minérale et osseuse, avec une perturbation des concentrations sanguines et tissulaires de phosphore, de calcium et de certaines hormones telles que la vitamine D et l'hormone parathyroïdienne (PTH)^{1,2}. Les rôles de la PTH sont, entre autres, d'augmenter la concentration sanguine de calcium en libérant le calcium et le phosphore des os par la résorption osseuse et de diminuer la réabsorption rénale de phosphore pour éviter une hyperphosphatémie secondaire³.

QUESTIONS DE



Objectifs d'apprentissage

1. Revoir brièvement les notions entourant l'axe phosphocalcique en insuffisance rénale.
2. Connaître l'imputabilité du sunitinib dans l'hyperparathyroïdie chez un patient en insuffisance rénale terminale.
3. Connaître le mode de présentation de l'hyperparathyroïdie induite par le sunitinib.

La sécrétion de cette hormone augmente en présence d'hypocalcémie et d'hyperphosphatémie, ce qui peut conduire à une hyperparathyroïdie secondaire à l'insuffisance rénale³. Elle peut aussi augmenter lors d'une diminution de la vitamine D sérique, puisque cette dernière n'est plus en mesure d'assurer son rôle de rétroaction négative sur la sécrétion de la PTH^{2,3}.

Les conséquences néfastes d'un contrôle inadéquat de l'axe phosphocalcique sont multiples. Le remodelage osseux anormal en découlant peut entraîner une maladie osseuse invalidante ainsi que des fractures (incluant des fractures asymptomatiques) pouvant être lourdes de conséquence. Parmi les complications possibles, notons une diminution de l'indépendance fonctionnelle et une augmentation de la mortalité^{1,2}. L'hyperparathyroïdie ainsi que les taux sanguins élevés de phosphore et de calcium peuvent également augmenter et accélérer le processus néfaste de la calcification des tissus mous. Les calcifications, au niveau cardiaque et vasculaire, sont associées à un risque augmenté d'événements et de mortalité cardiovasculaire, ce qui s'ajoute au risque de base des patients insuffisants rénaux chroniques, qui sont déjà considérés comme à haut risque cardiovasculaire. Au niveau du tissu sous-cutané, les calcifications peuvent être à l'origine de l'artériolopathie urémique calcifiante, caractérisée par des lésions douloureuses cutanées pouvant aller jusqu'à nécroser. Cette pathologie peu fréquente touche les patients insuffisants rénaux terminaux et est aussi associée à une morbidité et à une mortalité à un an élevées^{1,2,4}.

En plus de favoriser la diminution de l'apport alimentaire en phosphore chez les patients insuffisants rénaux, différents agents permettent le contrôle de l'axe phosphocalcique tels que le calcium, les chélateurs de phosphore, les vitamines D native et active, et un calcimimétique en dernier recours. Chez les patients dialysés, les traitements de dialyse contribuent également au retrait du phosphore sanguin et à l'ajustement de la calcémie sérique. Une parathyroïdectomie subtotale ou totale peut être envisagée si un contrôle adéquat de l'hyperparathyroïdie n'est pas obtenu avec les thérapies pharmacologiques et médicales².

Le cas présenté ici aborde une hyperparathyroïdie chez un patient en insuffisance rénale terminale, hémodialysé, réfractaire aux agents généralement utilisés, et possiblement relié à une thérapie ciblée.

Le sunitinib, thérapie ciblée en oncologie, est un inhibiteur de multiples récepteurs de la tyrosine kinase (récepteurs du facteur de croissance dérivé des plaquettes [PDGF], du facteur de croissance endothéliale [VEGF], du facteur de croissance des cellules souches [KIT], récepteurs tyrosine kinase de classe 3 [FLT3], récepteurs du facteur de stimulation des colonies [CSF-1R] et récepteurs du facteur neurotrophique



Cas clinique 1/3

Le consentement du patient a été obtenu afin de présenter sa situation clinique.

Monsieur AL, 67 ans, est suivi en néphrologie pour une insuffisance rénale chronique terminale secondaire à une néphropathie induite par le lithium. Il est sous traitement d'hémodialyse depuis six ans.

Les antécédents médicaux pertinents du patient sont les suivants : carcinome papillaire PT1bNxM0 traité chirurgicalement par néphrectomie dans l'année suivant le début des traitements d'hémodialyse, maladie affective bipolaire, hypertension artérielle, anémie et hyperparathyroïdie secondaires à l'insuffisance rénale chronique et hypothyroïdie. Les examens n'ont révélé aucune calcification cardiaque ou vasculaire chez le patient.

Une récurrence métastatique de son carcinome papillaire rénal de type 1 est diagnostiquée avec de multiples adénopathies et métastases pulmonaires. Après une période d'observation, de nouveaux symptômes systémiques apparaissent, ainsi qu'une légère progression de la maladie. Le sunitinib est alors prescrit par l'hémato-oncologue afin de freiner le fardeau métastatique. Il est introduit selon la dose standard à la posologie suivante : sunitinib 50 mg per os une fois par jour pendant 28 jours, à répéter tous les 42 jours, donc quatre semaines de traitement suivies de deux semaines de congé thérapeutique, jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

Lorsqu'on introduit le sunitinib, les principaux éléments à surveiller sont les toxicités hématologiques, hépatiques et cardiaques, l'apparition d'une protéinurie, les diarrhées, la stomatite, l'érythrodyesthésie palmoplantaire, les éruptions cutanées, l'augmentation de la tension artérielle et l'apparition ou l'aggravation d'une hypothyroïdie^{5,6,11}. Aucun ajustement n'est requis en insuffisance rénale. Toutefois, l'efficacité et l'innocuité du sunitinib n'ont pas été établies chez les patients hémodialysés⁵. D'ailleurs, dans une étude de phase 1 de faible envergure, l'exposition au sunitinib chez des patients hémodialysés était de 31 % à 47 % moindre que chez les patients avec une fonction rénale normale. Ainsi, il peut être nécessaire d'augmenter, voire de doubler la dose du sunitinib pour cette population^{5,11,12}. L'ajustement de la dose d'emblée n'est pas recommandée; il se fait plutôt selon l'évolution clinique du patient^{5,12}.

À la lumière de ces informations, l'équipe médicale décide de garder la dose de départ de sunitinib idem et de modifier cette dernière au besoin selon l'évolution.

Près de trois semaines plus tard, à la prise de sang de contrôle prévue en hémodialyse, la PTH est passée de 422 ng/L à 1710 ng/L (cible en insuffisance rénale terminale = 176-792 ng/L, soit 2 à 9 fois la limite supérieure normale¹), ce qui correspond à une augmentation de 300 %, avec une phosphatémie et une calcémie normales. Le prélèvement de contrôle deux jours plus tard montre encore une fois une PTH très augmentée, soit à 2020 ng/L, alors que l'axe phosphocalcique était auparavant bien contrôlé.

Au profil pharmacothérapeutique de M. AL figurent alors les médicaments suivants :

- Aripiprazole (Abilify^{MD}) 30 mg *per os* le matin
- Quétiapine (Seroquel^{MD}) 500 mg *per os* le soir
- Halopéridol (Haldol^{MD}) 5 mg *per os* le soir
- Irbésartan (Avapro^{MD}) 300 mg *per os* le matin
- Amlodipine (Norvasc^{MD}) 10 mg *per os* le matin
- Doxazosine (Cardura^{MD}) 4 mg *per os* deux fois par jour si tension artérielle systolique supérieure à 150 mmHg
- Furosémide (Lasix^{MD}) 250 mg *per os* deux fois par jour
- Fer intraveineux (Ferrlecit^{MD}) et darbépoétine alfa (Aranesp^{MD}) sous-cutanée à dose ajustée selon l'axe hématologique
- Alfacalcidol (One-Alpha^{MD}) 0,5 mcg *per os* le soir 3 fois par semaine
- Sévélamer carbonate (Renvela^{MD}) 800 mg *per os* trois fois par jour aux repas
- Cinacalcet (Sensipar^{MD}) 90 mg *per os* au souper
- Lévothyroxine (Synthroid^{MD}) 0,075 mg *per os* le soir
- Pantoprazole (Pantoloc^{MD}) 40 mg *per os* le matin



Cas clinique 2/3

Un diagnostic d'hyperparathyroïdie secondaire au sunitinib est alors posé. Dès lors, l'équipe médicale décide de traiter les perturbations de l'axe phosphocalcique avec les agents usuels.

Le sunitinib est suspendu pendant quatre mois après le début du traitement à la suite d'une grande diminution de l'état général, marquée par une inappétence augmentée secondaire à des nausées et par une perte de poids importante. Une imagerie de contrôle est alors demandée pour vérifier si les symptômes peuvent être liés à une progression de la maladie ou au sunitinib. À la prise de sang de contrôle en hémodialyse deux semaines après la suspension du traitement, la PTH est abaissée à 913 ng/L (**figure I**).

À l'imagerie, on observe une réponse au traitement. Le sunitinib est alors repris environ un mois après avoir été suspendu à la dose diminuée de 37,5 mg *per os* die deux semaines sur trois pour favoriser la tolérance. À la prise de sang une semaine plus tard, la PTH est toujours en diminution à 471 ng/L. Toutefois, à une autre prise de sang de contrôle en hémodialyse un mois plus tard, la PTH passe à 1084 ng/L. Cette augmentation dépasse toujours la cible de PTH visée, mais de façon moindre qu'à la précédente introduction du sunitinib. La thérapie est également mieux tolérée, avec une reprise de l'appétit et un bon état général. Les interventions de l'équipe médicale sur l'axe phosphocalcique à la suite de la réintroduction du sunitinib sont présentées au tableau **II**.

dérivé des cellules gliales [RET]). Ces derniers sont impliqués dans la croissance tumorale, l'angiogénèse pathologique et la progression métastatique du cancer^{5,6}. Le sunitinib est indiqué chez les patients atteints d'adénocarcinome rénal métastatique, de tumeurs stromales gastro-intestinales ou de tumeurs neuroendocrines pancréatiques⁵.

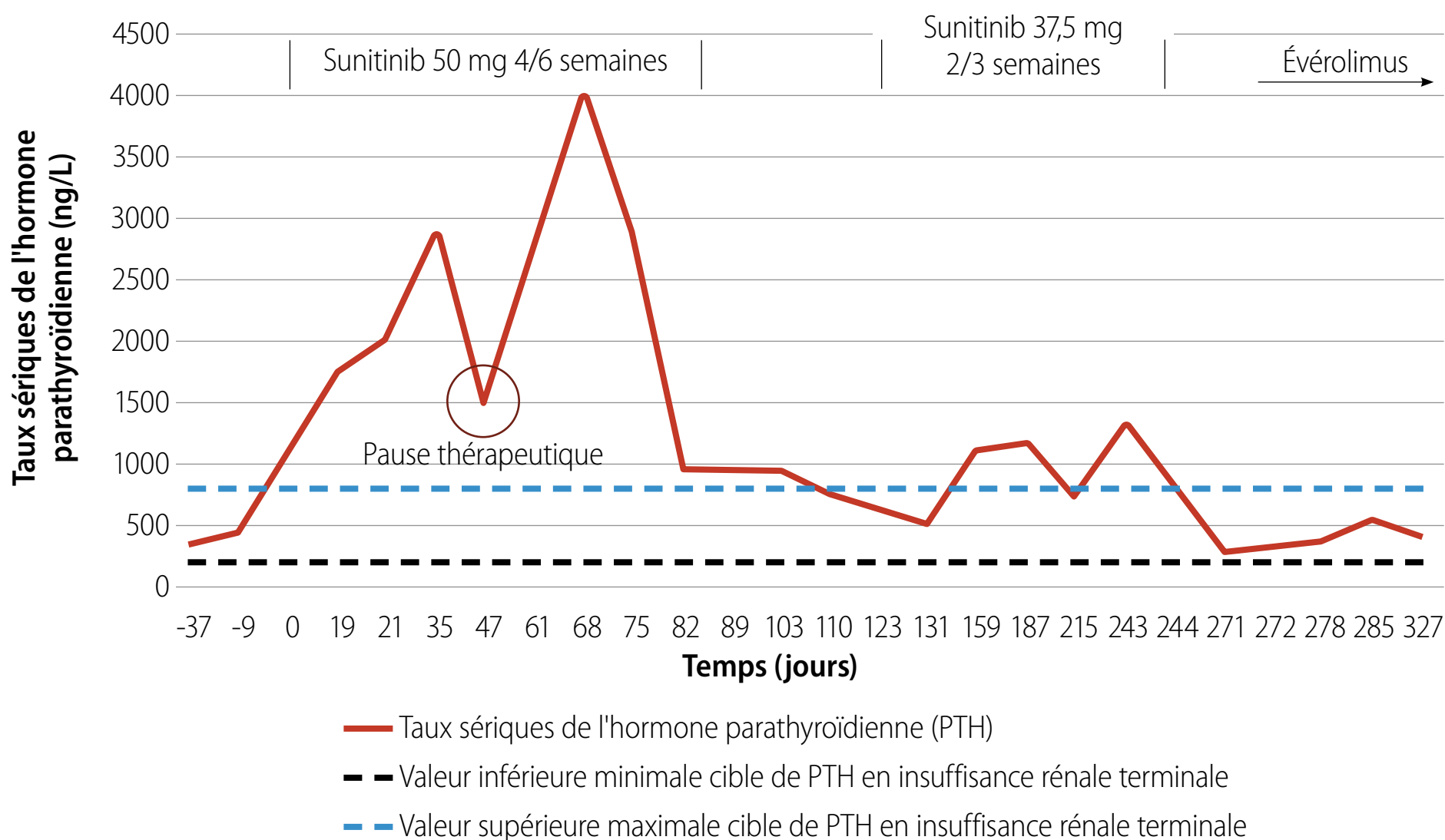
Dans le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique à cellules claires, les lignes directrices nord-américaines et européennes placent le sunitinib parmi les premières lignes de traitement chez les patients avec un bon pronostic (recommandation I-A). Dans le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique non à cellules claires, comme dans le cas du patient qui suit, le sunitinib est aussi un des traitements préférés parmi ceux recommandés, mais avec un niveau de preuve plus faible dans ce sous-type histologique en raison d'un nombre d'études moindre (recommandation II-B)⁷⁻¹⁰.

Discussion (Première partie)

Afin d'évaluer si l'augmentation importante de la PTH de M. AL avait une cause médicamenteuse, une révision est faite des changements récents dans sa médication. D'abord, son chélateur de phosphore non calcique a été diminué deux mois plus tôt en raison d'une hypophosphatémie. Cependant, cet état ne peut expliquer



Évolution de l'hormone parathyroïdienne (PTH) selon les moments d'introduction et de retrait du sunitinib



l'augmentation importante de la PTH, puisque cette dernière est stimulée par une hyperphosphatémie et non par une hypophosphatémie. Un second changement survenu un mois plus tôt est l'arrêt du calcium en raison d'une légère hypercalcémie. Encore une fois, cet arrêt explique mal l'augmentation importante de la PTH, puisque cette dernière est stimulée par une hypocalcémie et qu'à la prise de sang suivante la calcémie s'est normalisée. Le troisième changement plus récent est l'introduction du sunitinib dans le profil pharmacologique du patient.

Dans la littérature médicale, une étude prospective menée auprès d'une cohorte de 26 patients avec un adénocarcinome rénal métastatique à cellules claires sous sunitinib a permis d'observer une hyperparathyroïdie dans 69 % des cas, avec une calcémie et une phosphatémie normales ou abaissées chez quelques patients¹³. Une augmentation maximale de la PTH de 152 %, comparativement à la valeur de base, a également été observée. L'augmentation de la PTH était généralement notée après une moyenne de 2,2 cycles de traitement, avec une augmentation chez 35 % des patients dès le premier cycle. Elle a persisté dans le temps sous sunitinib, sans

II

Interventions de l'équipe traitante selon l'axe phosphocalcique

Temps (jours)	Calcium corrigé	Phosphore (P04)	Hormone parathyroïdienne (PTH)	Traitements médicamenteux de l'axe phosphocalcique au dossier				Analyse	Interventions effectuées
	Cible visée*: 2,05 à 2,45 mmol/L	Cible visée*: 1,13 à 1,78 mmol/L	Cible visée*: 176 à 792 ng/L	Chélateur de phosphore calcique: carbonate de calcium	Chélateurs de phosphore non calcique: sévélamer carbonate (Renvela ^{MD})	Vitamine D active: alfacalcidol (One-Alpha ^{MD})	Calci-mimétique: cinacalcet (Sensipar ^{MD})		
J-37	2,47	0,94	314	500 mg mi-di-souper	1600 mg TID	0,5 mcg 3x/sem.	90 mg DIE	Hypercalcémie légère HypoPO4	↓ Sevelamer 800 mg TID
J-9	2,57	1,03	422	Idem	800 mg TID	Idem	Idem	Hypercalcémie	Calcium cessé
J0	Introduction sunitinib (50 mg <i>per os</i> DIE pendant quatre semaines, puis deux semaines de congé thérapeutique)								
J19	2,33	1,51	1710	–	Idem	Idem	Idem	Augmentation soudaine de la PTH	Contrôle PTH demandé
J21	–	–	2020	–	Idem	Idem	Idem	HyperPTH	↑ Cinacalcet 120 mg die
J35	2,32	1,02	2861	–	Idem	Idem	120 mg die	Pause thérapeutique pour sunitinib	
								HypoPO4 post-augmentation du cinacalcet.	Phosphore à surveiller
J47	2,29	1,26	1398	–	Idem	Idem	Idem	Pause thérapeutique pour sunitinib	
								HyperPTH	↑ Alfacalcidol 1 mcg 3x/sem.
J61	2,06	1,42	2612	–	Idem	1 mcg 3x/sem.	Idem	HyperPTH	Contrôle PTH demandé q1sem pour voir tendance
J68	2,25	1,46	3975	–	Idem	Idem	Idem	HyperPTH	–
J75	2,20	1,03	2838	–	Idem	Idem	Idem	HypoPO4 HyperPTH	Phosphore à surveiller
J82	2,30	1,07	918	–	Idem	Idem	Idem	Pause thérapeutique pour sunitinib	
								HypoPO4 HyperPTH	Phosphore à surveiller
J89	Suspension sunitinib								
J103	2,37	1,35	913	–	Idem	Idem	Idem	HyperPTH en diminution	–
J110	2,31	1,60	721	–	Idem	Idem	Idem	PTH de retour dans les limites hautes de l'intervalle cible	–
J123	Reprise sunitinib (37,5 mg <i>per os</i> DIE pendant deux semaines, puis une semaine de congé thérapeutique)								
J131	2,37	1,60	471	–	Idem	Idem	Idem	Axe normalisé selon les cibles	–
J159	2,17	1,58	1084	–	Idem	Idem	Idem	HyperPTH	↑ Alfacalcidol 1 mcg 5x/sem.
J187	2,23	1,68	1141	–	Idem		Idem	PO4 en augmentation HyperPTH	↑ Sevelamer 800 mg am-midi et 1600 mg souper ↑ Cinacalcet 180 mg DIE (non fait par le patient)
J215	2,31	1,32	697	–	800 mg am-midi et 1600 mg souper	1 mcg DIE	Idem	PTH normalisée sur pause thérapeutique du sunitinib la semaine précédente?	–
J243	2,26	1,34	1294	–	Idem	Idem	Idem	Reprise hyper-PTH	–
J244	Arrêt sunitinib								
J271	2,43	1,10	247	–	Idem	Idem	Idem	HypoPO4 PTH normalisée	↓ Sevelamer 800 mg midi-souper ↓ Cinacalcet 60 mg DIE
J272	Introduction évérolimus								
J278	–	–	344	–	800 mg mi-di-souper	Idem	60 mg DIE	–	–
J285	2,35	1,39	489	–	Idem	Idem	Idem	–	–

* Cible visée en insuffisance rénale terminale.
Abréviations : Hypophosphatémie (hypoPO4); hyperphosphatémie (hyperPO4); hyperparathyroïdie (hyperPTH).



Cas clinique 3/3

Le sunitinib est finalement cessé quatre mois plus tard étant donné la progression de la maladie.

À la prise de sang de contrôle en hémodialyse un mois plus tard, les valeurs de PTH sont revenues dans les valeurs cibles à 247 ng/L. L'évérolimus est alors introduit en deuxième ligne de traitement. Aucune augmentation significative de la PTH n'est remarquée à la suite de son introduction, les valeurs demeurant dans les cibles de façon persistante après l'arrêt du sunitinib. L'axe phosphocalcique est maintenant bien contrôlé.

Ainsi, le remplacement du sunitinib par une molécule d'une classe thérapeutique différente et n'exerçant aucune action sur l'inhibition des tyrosines kinases (mais plutôt sur l'inhibition de la mTOR [cible mammalienne de la rapamycine])³⁴ n'a pas provoqué d'augmentation de la PTH chez notre patient.

progresser davantage et sans diminuer durant les périodes de repos thérapeutique de la molécule. Seul un arrêt permanent du sunitinib a permis la résolution de l'hyperparathyroïdie, et ce, dans les deux à quatre mois suivant son arrêt chez la plupart des patients. La dose de sunitinib utilisée était la dose standard pour traiter un adénocarcinome rénal métastatique, soit 50 mg *per os* die pendant quatre semaines, avec deux semaines de pause thérapeutique.

Plusieurs cas similaires ont été décrits dans la littérature médicale avec d'autres inhibiteurs de la tyrosine kinase. Une étude rétrospective menée chez 59 patients sous sunitinib ou sorafénib a aussi permis de noter une augmentation de 86 % de la PTH sous inhibiteur de la tyrosine kinase et un retour aux valeurs normales à l'arrêt de la thérapie ciblée¹⁴. L'hypophosphatémie a aussi été observée. Une revue de la littérature médicale s'attarde sur cet effet avec l'imatinib, le sunitinib, le dasatinib et possiblement le vandétanib¹⁵. Aucun traitement spécifique n'est proposé dans ces cas d'hyperparathyroïdie secondaire, excepté l'arrêt du traitement.

Le mécanisme proposé derrière ce phénomène est l'inhibition non spécifique des tyrosines kinases exprimées par les ostéoclastes et les ostéoblastes, soit le facteur de croissance des cellules souches (KIT) et les récepteurs du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF). Cette inhibition entraîne une augmentation de la densité minérale osseuse étant donné la diminution de la résorption osseuse et l'augmentation de la formation osseuse^{13,16}. Le lien direct avec l'augmentation de la PTH demeure peu clair.

Les patients dans ces études ont une fonction rénale normale, contrairement au patient du cas actuel. Chez les patients hémodialysés, l'utilisation du sunitinib est décrite uniquement dans quelques études observationnelles et études de cas. D'abord, un cas pour lequel la pharmacocinétique avait été étudiée a montré que les

concentrations plasmatiques et la tolérance du sunitinib ne semblent pas être affectées par l'hémodialyse¹⁷. Ensuite, des études et des rapports de cas montrent que le sunitinib peut être utilisé de façon efficace et sécuritaire en hémodialyse¹⁸⁻²³. Or, d'autres rapports de cas, études et recommandations d'experts sont davantage prudents dans leurs recommandations, favorisant justement la prudence et la nécessité de nouvelles études pour confirmer son utilisation en hémodialyse²⁴⁻²⁷. Enfin, la maîtrise de la tension artérielle serait parfois plus difficile à atteindre chez des patients hémodialysés sous sunitinib²⁸⁻³⁰. Les effets indésirables, comme l'hypertension, l'insuffisance cardiaque, les nausées et les vomissements, et les ajustements de doses semblent être plus fréquents^{31,32}. Toutefois, aucune mention d'hyperparathyroïdie ni de suivi de la PTH n'apparaît dans ces études, dans les différentes monographies et dans les documents de références consultés^{5,6,11,33}.

Discussion (deuxième partie)

À l'analyse de ces résultats, il est possible de faire certaines observations. D'abord, la normalisation de la PTH et sa réaugmentation à la réintroduction du sunitinib augmentent l'imputabilité de cette molécule dans cet effet indésirable. Pendant la pause thérapeutique du sunitinib, la PTH demeure au-delà de la cible, mais sa valeur est diminuée. Ensuite, l'augmentation de la PTH semble survenir environ un mois après l'introduction du sunitinib, puis persiste tout au long du traitement sous sunitinib et s'estompe à l'arrêt de la molécule, soit environ quatre à six semaines plus tard.

De plus, aucun autre traitement ne semble possible pour abaisser la PTH, qui semble réfractaire aux agents usuels. En effet, les augmentations de doses consécutives de vitamine D active et de cinacalcet ne permettaient pas de maîtriser l'hyperparathyroïdie importante du patient dans le cas actuel.

Il faut noter toutefois que les agents n'ont pas été utilisés à doses maximales; les nausées limitaient la tolérance au sunitinib du patient, puis ses hypercalcémies aux augmentations d'alfacalcidol dans les mois précédents limitaient l'utilisation de cet agent aussi. La parathyroïdectomie n'avait pas été discutée par l'équipe médicale, puisqu'une cause médicamenteuse était possible.

Enfin l'augmentation de la PTH semble être dépendante de la dose de sunitinib. Tel qu'observé dans la **figure 1**, l'ampleur de l'augmentation de la PTH est moindre avec une dose de sunitinib abaissée à 37,5 mg 2/3 semaines qu'avec la dose standard à 50 mg 4/6 semaines. Cette description de l'hyperparathyroïdie est très semblable à celle décrite par Baldazzi et coll.¹³. En comparaison avec cette étude, la PTH augmente chez notre patient dès le premier cycle de sunitinib.



Algorithme de Naranjo

Algorithme d'imputation d'une réaction indésirable à un médicament Traduit de Naranjo et coll, 1981. J.P. Grégoire, 1991

Question	OUI	NON	NE SAIT PAS	SCORE
Existe-t-il des rapports concluants en ce qui a trait à cette réaction ?	+1	0	0	1
L'événement indésirable est-il survenu après l'administration du médicament suspect ?	+2	-1	0	2
Y a-t-il eu amélioration de l'état du patient à l'arrêt du médicament ou lorsqu'un antagoniste spécifique a été administré ?	+1	0	0	1
La réaction indésirable s'est-elle reproduite lorsque le médicament a été réadministré ?	+2	-1	0	2
Existe-t-il d'autres causes possibles (pharmacologiques ou non) ?	-1	+2	0	-1
La réaction est-elle réapparue à la suite de l'administration d'un placebo ?	-1	+1	0	0
A-t-on retrouvé dans le sang (ou autres liquides) des concentrations toxiques du médicament ?	+1	0	0	0
La réaction a-t-elle été plus grave à la suite d'une augmentation de la dose ou, au contraire, moins grave à la suite d'une diminution de la dose ?	+1	0	0	1
Le patient a-t-il présenté une telle réaction à ce médicament ou à un médicament semblable lors d'une exposition antérieure ?	+1	0	0	0
L'événement indésirable a-t-il pu être confirmé de manière objective ?	+1	0	0	1
≥ 9 = certain 5 à 8 = probable 1 à 4 = possible 0 = douteux	Score total :			7

Naranjo CA, Busto U, Sellus EM et coll. A method for estimating the probability of adverse drug reaction. Clin Pharmacol Ther. 1981; 30(2): 74-80.

Cette particularité est décrite dans l'étude de Baldazzi, mais chez seulement quelques-uns des patients. De plus, en comparaison avec d'autres études, l'ampleur de l'augmentation de la PTH est plus importante chez M. AL. Effectivement, des augmentations de 86 % à 152 %, comparées à la valeur de base, ont été observées. Cependant, chez M. AL, l'ampleur de l'augmentation est plutôt de 300 %. La présence de son insuffisance rénale terminale est une hypothèse pouvant expliquer une plus grande sensibilité aux effets du sunitinib sur son axe phosphocalcique.

Suivi de la pharmacothérapie suggéré par les auteurs, à ajouter au suivi de base lors de l'introduction du sunitinib ou d'un inhibiteur autre de la tyrosine kinase

Avant l'instauration du traitement	Dosage d'une PTH de base
Suivis périodiques	Dosage de la PTH un mois après le début du traitement, puis tous les mois si une augmentation de la PTH survient, particulièrement chez les patients insuffisants rénaux de stade 3 ou plus.

Afin d'objectiver davantage l'imputabilité du sunitinib pour cet effet indésirable, l'algorithme de Naranjo a été complété (**tableau III**). Le score de 7 obtenu correspond à une imputabilité probable du médicament, tandis qu'un score de 9 correspond à une imputabilité certaine du médicament. Intrinsèquement, l'insuffisance rénale terminale chez ce patient est une cause en soit d'hyperparathyroïdie secondaire, ce qui enlèverait un point au score. Cependant, cet état clinique ne permet pas d'expliquer complètement une hyperparathyroïdie réfractaire d'une telle ampleur, surtout lorsque la chronologie d'introduction et de retrait du médicament correspond à l'effet indésirable.

Malgré tout, d'autres facteurs confondants, en plus de l'insuffisance rénale terminale, doivent être discutés et analysés. Les changements récents dans la médication ont déjà été abordés au début de la discussion (première partie).

L'alimentation est un facteur important dans le contrôle de l'axe phosphocalcique, car elle permet d'aider au contrôle du phosphore afin d'éviter une hyperphosphatémie pouvant contribuer à l'augmentation de la PTH. Deux semaines précédant la réintroduction du sunitinib, le patient était en hyperphosphatémie, avec une phosphatémie à 1,94 mmol/L. La nutritionniste a alors fait des recommandations alimentaires et, à la prise de sang suivante, la phosphatémie s'était normalisée. L'augmentation du phosphore sur une seule valeur ne peut expliquer en soi l'augmentation si importante de la PTH.

Le sunitinib étant un substrat important du CYP3A4, une inhibition de son métabolisme hépatique aurait pu contribuer à augmenter les concentrations plasmatiques à un niveau plus élevé que prévu. Par contre, aucune interaction n'est détectée dans le dossier pharmacologique. De plus, les doses utilisées sont les doses de sunitinib standards pour cette indication, autant la dose de départ que la dose ajustée pour la tolérance au traitement.

Conclusion

L'imputabilité du sunitinib est probablement confirmée pour ce cas d'hyperparathyroïdie. C'est un effet qui survient à l'intérieur d'un mois, persiste avec l'utilisation de la molécule, est réfractaire aux agents habituels, s'estompe à l'arrêt du traitement et semble être dose-dépendant. Le cas présenté est comparable à ceux que l'on trouve dans la littérature médicale. Toutefois, contrairement aux situations décrites, l'insuffisance rénale terminale de M. AL serait possiblement une prédisposition à une plus grande susceptibilité de l'effet des inhibiteurs de tyrosine kinase sur les perturbations de l'axe phosphocalcique.

On n'a pas actuellement assez de recul pour observer les effets de cette PTH augmentée sur le remodelage osseux, les calcifications ou les événements cardiovasculaires chez M. AL. Ces éléments devront être gardés en tête dans les prochaines années. Bien qu'il existe peu d'interventions lors de la survenue d'une hyperparathyroïdie secondaire au sunitinib, la documentation et l'analyse des risques et des bénéfices devraient être effectuées avant d'envisager d'arrêter le traitement, si cet effet survient.

Cet effet indésirable a été déclaré au programme MedEffet Canada de Santé Canada. ■

Références

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

1. **Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017; 7: 1-59.**
2. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease – mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney International* 2009; 76 (Suppl 113): S1-S130.*
3. Tortora, Derrickson. *Principes d'anatomie et de physiologie*. 2^e édition. Québec : Éditions du Renouveau pédagogique : 2007. 1121 pages.
4. Ahmed MM, Zakir A, Ahsraf MF, Ejaz A, Ashraf A, Namburu L, et coll. *Chronic Kidney Disease and Calciphylaxis: A Literature Review. *Cureus.* 2018; 10(9): e3334.*
5. **Pfizer Canada. Monographie de produit : SUTENT [En ligne.] Canada : Pfizer Canada [Modifié le 23 octobre 2018, consulté le 2 février 2019.] 72 pages. Disponible : https://www.pfizer.ca/sites/g/files/g10050796/f/201811/Sutent_PM_218940_23Oct2018_F.pdf**
6. *ONCible : Guide de ressources Effets indésirables fréquents des traitements ciblés [En ligne.] Québec; 2009 [Modifié en 2015, consulté le 2 février 2019.] 236 pages. Disponible : <https://www.capho.org/sites/default/files/page-files/2015%20OnCible.pdf>*

7. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et coll. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: Official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2016; 27(suppl 5): v58-v68.
8. Powles T, Albiges L, Staehler M, Bensalah K, Dabestani S, Giles RH, et coll. Updated European Association of Urology Guidelines Recommendations for the Treatment of First-line Metastatic Clear Cell Renal Cancer. *European urology*. 2017.
9. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Bhayani S, Bro WP, Chang SS, et coll. Kidney Cancer, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*. 2017; 15(6): 804-34.
10. Reaume MN, Basappa NS, Wood L, Kapoor A, Bjarnason GA, Blais N, et coll. Management of advanced kidney cancer: Canadian Kidney Cancer Forum (CKCF) consensus update 2017. *Canadian Urological Association Journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*. 2017; 11(10): 310-20.
11. Sous-comité du Comité national de l'évolution de la pratique des soins pharmaceutiques de la Direction générale de cancérologie du ministère de la Santé et des Services sociaux. Guide d'administration : Protocole sunitinib [En ligne.] Québec : Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ); 2009 [Modifié en mars 2018, consulté le 4 février 2019.] Disponible : <http://www.geoq.info/fr/pro/pdf-conteneur/guides/pdf/2796>
12. SUNITINIB. Lexi-Drugs [En ligne.] Hudson (OH): Lexicomp, Inc.; c1978-2019. [Modifié le 29 janvier 2019; consulté le 2 février 2019.] Disponible : http://online.lexi.com.acces.bibl.ulaval.ca/lco/action/doc/retrieve/docid/patch_f/371693
13. **Baldazzi V, Tassi R, Lapini A, Lunghi A, Garofoli E, Caruso S, et coll. Sunitinib-induced hyperparathyroidism: A possible mechanism to altered bone homeostasis. *Cancer*. 2012; 118(12): 3165-72.**
14. Ivanyi P, Winkler T, Grosshennig A, Reuter C, Merseburger AS, Ganser A, et coll. Treatment with tyrosine kinase inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma is associated with drug-induced hyperparathyroidism: A single center experience in 59 patients. *World Journal of Urology*. 2010; 28(3): 311-7.
15. Aleman JO, Farooki A, Girotra M. Effects of tyrosine kinase inhibition on bone metabolism: Untargeted consequences of targeted therapies. *Endocrine-related cancer*. 2014; 21(3): R247-59.
16. Lodish MB. Clinical review: kinase inhibitors: Adverse effects related to the endocrine system. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013; 98(4): 1333-42.
17. Izzedine H, Etienne-Grimaldi MC, Renee N, Vignot S, Milano G. Pharmacokinetics of sunitinib in hemodialysis. *Annals of Oncology: Official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2009; 20(1): 190-2.
18. Kim KH, Kim HY, Kim HR, Sun JM, Lim HY, Lee HJ, et coll. Efficacy and toxicity of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma with renal insufficiency. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*. 2014; 50(4): 746-52.
19. Yoon SH, Kim KH, Choi J, Kim GM, Kim JH, Kim HS, et coll. Novel sunitinib strategy in metastatic renal cell carcinoma on hemodialysis: Intermittent dose of sunitinib after hemodialysis. *Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association*. 2010; 42(3): 180-4.
20. Zastrow S, Froehner M, Platzek I, Novotny V, Wirth MP. Treatment of metastatic renal cell cancer with sunitinib during chronic hemodialysis. *Urology*. 2009; 73(4): 868-70.

21. Masini C, Sabbatini R, Porta C, Procopio G, Di Lorenzo G, Onofri A, et coll. Use of tyrosine kinase inhibitors in patients with metastatic kidney cancer receiving haemodialysis: A retrospective Italian survey. *BJU international*. 2012; 110(5): 692-8.
22. Josephs D, Hutson TE, Cowey CL, Pickering LM, Larkin JM, Gore ME, et coll. Efficacy and toxicity of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma with severe renal impairment or on haemodialysis. *BJU international*. 2011; 108(8): 1279-83.
23. Park CY. Successful sunitinib treatment of metastatic renal cell carcinoma in a patient with end stage renal disease on hemodialysis. *Anti-cancer drugs*. 2009; 20(9): 848-9.
24. Park S, Lee J, Park SH, Park JO, Kang WK, Park YS, et coll. Treatment of hemodialyzed patients with sunitinib in renal cell carcinoma. *Chemotherapy*. 2010; 56(6): 485-91.
25. Thiery-Vuillemin A, Montange D, Kalbacher E, Maurina T, Nguyen T, Royer B, et coll. Impact of sunitinib pharmacokinetic monitoring in a patient with metastatic renal cell carcinoma undergoing hemodialysis. *Annals of Oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2011; 22(9): 2152-4
26. Reckova M, Kakalejic M, Beniak J. Treatment of hemodialyzed patient with sunitinib. *Annals of Oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2009; 20(2): 392-3.
27. Puente J, Garcia Del Muro X, Pinto A, Lainez N, Esteban E, Arranz JA, et coll. Expert Recommendations for First-Line Management of Metastatic Renal Cell Carcinoma in Special Subpopulations. *Targeted oncology*. 2016; 11(2): 129-41.
28. Nakai K, Fujii H, Kono K, Goto S, Nishi S. Hypertension Induced by Tyrosine-Kinase Inhibitors for the Treatment of Renal Cell Carcinoma in Hemodialysis Patients: A Single-Center Experience and Review of the Literature. *Therapeutic apheresis and dialysis: official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy*. 2017; 21(4): 320-5.
29. Yildiz I, Sen F, Kilic L, Ciftci R, Basaran M. Intolerance to sunitinib treatment in hemodialysis patients with metastatic renal cell carcinoma. *Korean Journal of Urology*. 2014; 55(1): 74-6.
30. Vickers MM, Heng DY, Hemmelgarn B, Eigl BJ. Tolerance of sunitinib in dialyzed patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clinical genitourinary cancer*. 2009; 7(3): E104-6.
31. Efficacy and safety of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma on hemodialysis. J. Casper, D. Goebel, V. Gruenwald, A. Flörcken, D. Mueller, K. Toussaint, and B. Metzner *Journal of Clinical Oncology* 2011 29: 15_suppl, 4646-4646.
32. Poprach A, Bortliczek Z, Melichar B, Lakomy R, Svoboda M, Kiss I, et coll. Efficacy of sunitinib in patients with metastatic or unresectable renal cell carcinoma and renal insufficiency. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*. 2015; 51(4): 507-13.
33. BC Cancer Agency Cancer Drug Manual. Sunitinib Monograph [En ligne.] Canada: BC Cancer; 2007 [Modifié le 1^{er} décembre 2013, consulté le 4 février 2019.] 7 pages. Disponible : http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Sunitinib_monograph_1Dec2013.pdf
34. Novartis Pharma Canada. Monographie de produit : AFINITOR [En ligne.] Canada: Novartis Pharma Canada; 2009. [modifié le 16 novembre 2017, consulté le 4 février 2019]. 141p. Disponible : http://ask.novartispharma.ca/download.htm?res=afinitor_scrip_f.pdf&resTitleId=705

16. Quel énoncé ne fait pas partie des indications officielles du sunitinib selon la monographie ?

- Tumeurs neuroendocrines du pancréas
- Astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes
- Tumeurs stromales gastro-intestinales
- Adénocarcinome rénal métastatique

17. Le sunitinib n'est pas à risque d'interactions médicamenteuses. Vrai ou faux ?

- Vrai
- Faux

18. L'hyperparathyroïdie secondaire au sunitinib semble être dose-dépendante. Vrai ou faux ?

- Vrai
- Faux

19. L'hyperparathyroïdie secondaire au sunitinib ne semble affecter que cet inhibiteur de tyrosine kinase. Vrai ou faux ?

- Vrai
- Faux

20. Quelles sont les conséquences d'une hyperparathyroïdie secondaire à long terme ?

- Fractures
- Calcifications
- Événements cardiovasculaires
- Mortalité
- Toutes ces réponses.

QUESTIONS • RÉPONSES

À PROPOS DE LA Crème ROSIVER®



UN TRAITEMENT TOPIQUE ROBUSTE ET EFFICACE POUR LE TRAITEMENT DES ADULTES PRÉSENTANT UNE ROSACÉE PAPULOPUSTULEUSE^{1,2}

Qu'est-ce que la rosacée?

La rosacée est une dermatose inflammatoire faciale chronique. La rosacée papulopustuleuse, qui est un des quatre sous-types de la maladie, se caractérise par des papules et des pustules inflammatoires³.

La cause de la rosacée n'est pas complètement élucidée; on pense toutefois que le système immunitaire inné et un dysfonctionnement neurovasculaire cutané sont impliqués³.

Qu'est-ce qui déclenche la rosacée?

Un grand nombre de facteurs peuvent déclencher la rosacée, dont⁴ :

- **Aliments** : aliments épicés
- **Boissons** : alcool (particulièrement le vin rouge), boissons chaudes (y compris les soupes), boissons caféinées (café, thé)
- **Conditions liées à la température** : bains chauds, saunas, atmosphère surchauffée
- **Conditions climatiques** : soleil chaud, humidité, temps froid, forts vents
- **Effort physique** : exercice intense, séances d'entraînement intensives
- **Fortes émotions** : stress
- **Médicaments** : vasodilatateurs, stéroïdes topiques
- **Produits de soins de la peau** : produits ou cosmétiques à base d'alcool, d'abrasifs ou d'autres ingrédients irritants

Mythes à propos de la rosacée

Voici quelques mythes courants relatifs à la rosacée⁴ :

- **La rosacée est due à une mauvaise hygiène.** Il est important de savoir que la rosacée n'est pas associée à l'hygiène et qu'un nettoyage excessif peut en aggraver les symptômes.
- **La rosacée résulte d'une tension artérielle trop élevée.** L'hypertension ne provoque pas de rougeurs du visage.
- **La rosacée est une forme d'acné.** Bien que les symptômes de la rosacée et de l'acné se ressemblent souvent, leurs causes sous-jacentes sont différentes.

- **La rosacée est associée à une consommation d'alcool élevée.** Bien que l'alcool puisse déclencher ou aggraver les symptômes, il n'est pas la cause de la rosacée.

Conseil

Suggeriez à vos patients de tenir un journal de leurs symptômes afin de les aider à identifier ce qui pourrait déclencher leurs symptômes de rosacée.

Qu'est-ce que la Crème ROSIVER®?

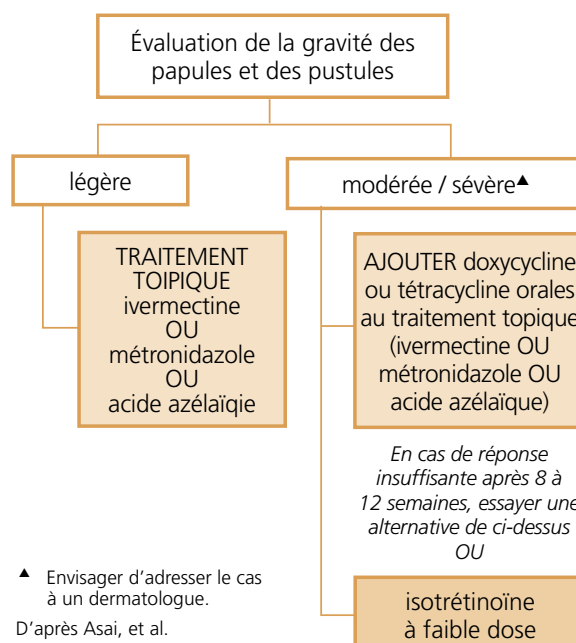
La Crème ^{Pr}ROSIVER® (ivermectine) est un traitement topique contre la rosacée à appliquer **une fois par jour**.

Indication

La Crème ROSIVER® (ivermectine à 1 %) est indiquée pour le traitement topique des lésions inflammatoires (papules et pustules) de la rosacée chez les adultes de 18 ans ou plus¹.

Que recommandent les lignes directrices de pratique clinique canadiennes pour le traitement de la rosacée?

Les lignes directrices canadiennes recommandent d'utiliser l'ivermectine topique pour traiter les cas légers de papules et de pustules, et de l'associer à la doxycycline ou à la tétracycline orales dans les cas modérés ou graves³.



§ Pour des explications détaillées, consulter les lignes directrices canadiennes de pratique clinique pour le traitement de la rosacée.

Quels sont la posologie et le mode d'administration de la Crème ROSIVER®?

La Crème ROSIVER®, **ne doit être appliquée qu'une seule fois par jour¹**.

- Appliquer une quantité de la grosseur d'un pois sur chaque zone du visage atteinte – front, menton, nez et joues.
- Étaler une fine couche sur tout le visage en évitant les yeux et les lèvres.
- Les produits cosmétiques peuvent être appliqués après que la Crème ROSIVER® a séché.



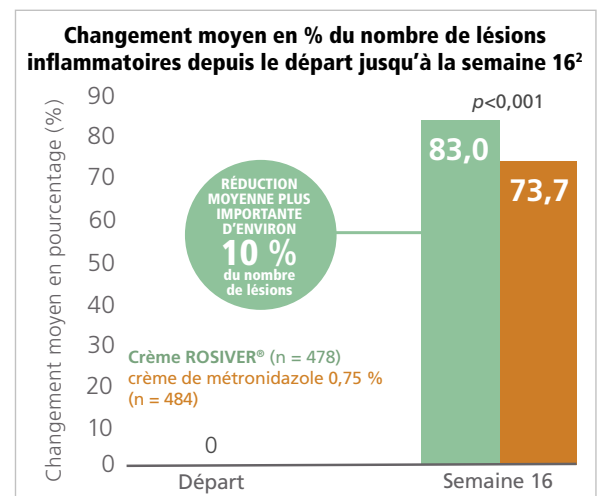
Appliquer une fois par jour au coucher.

Quelle a été l'efficacité de la Crème ROSIVER® dans les essais cliniques?

La Crème ROSIVER® a rapidement donné des résultats et son efficacité s'est avérée supérieure, en termes de réduction du nombre de lésions inflammatoires et de pourcentage de patients ayant obtenu une « absence de lésions » ou une « quasi-absence de lésions », par rapport à la crème de métronidazole à 0,75 %.



La Crème ROSIVER® a fourni des réductions significativement plus importantes du nombre de lésions inflammatoires par rapport à la crème de métronidazole 0,75 % à la semaine 16^{1,2*}



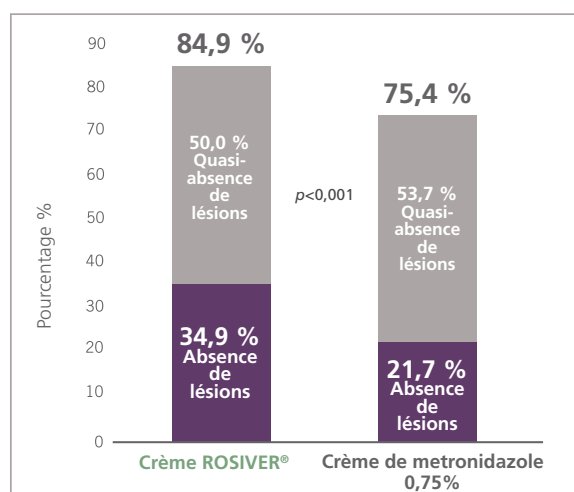
D'après la monographie de ROSIVER et Taieb A, et al.

* Une étude multicentrique, randomisée avec insu de l'investigateur, menée en groupes parallèles, a permis de comparer l'efficacité et l'innocuité de la crème ROSIVER (une fois par jour) avec la crème de métronidazole à 0,75 % (deux fois par jour) chez 962 patients atteints de rosacée papulopustuleuse modérée à grave (EGI 3 ou 4) sur une période de traitement de 16 semaines. Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était le changement en pourcentage du nombre de lésions inflammatoires depuis le départ jusqu'à la semaine 16.

† Nombre moyen de lésions inflammatoires au départ : ROSIVER : 32,9; crème de métronidazole à 0,75 % : 32,1.

Taux de succès basé sur les scores EGI 0 (absence de lésions) et EGI 1 (quasi-absence de lésions) comparant la Crème ROSIVER® et la crème de métronidazole à 0,75 %

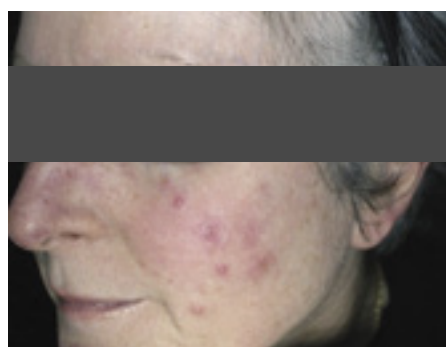
Beaucoup plus de patients traités par la Crème ROSIVER® ont obtenu une réussite du traitement – une « absence de lésions » ou une « quasi-absence de lésions » (score EGI de 0 ou 1, respectivement) – par rapport à ceux utilisant la crème de métronidazole à 0,75 %, à la semaine 16 (critère d'évaluation secondaire)^{1,2*}



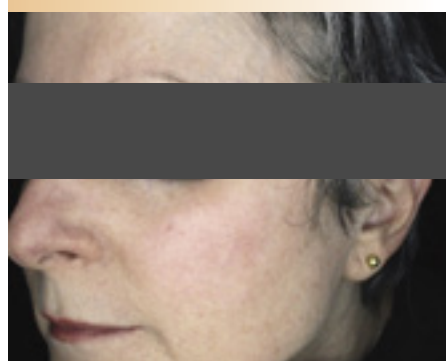
Tiré de la monographie de ROSIVER et Taieb A, et al.
EGI : Évaluation globale de l'investigateur

La Crème ROSIVER® a donné des résultats visibles en 16 semaines^{2}**

Photos de patientes réelles au départ et après 16 semaines de traitement par la Crème ROSIVER®.



AU DÉPART
EGI : 3
Nombre de lésions : 22



SEMAINE 16
EGI : 0
Nombre de lésions : 0



AU DÉPART
EGI : 3
Nombre de lésions : 22

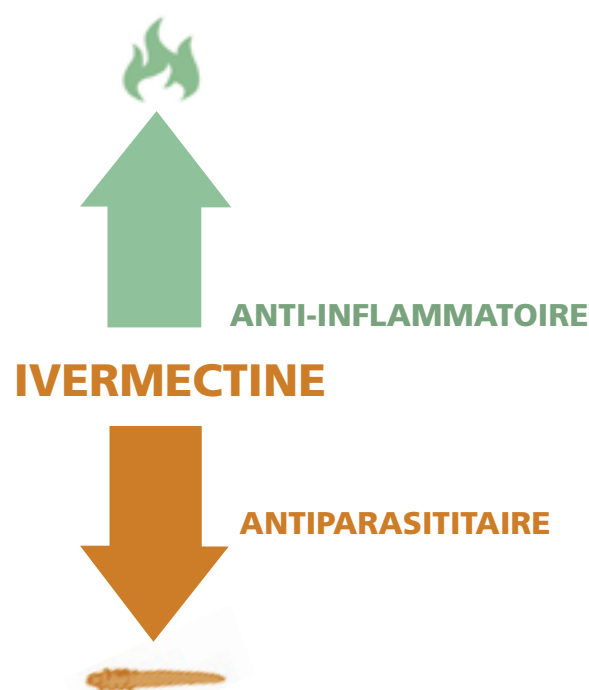


SEMAINE 16
EGI : 1
Nombre de lésions : 5

Les résultats peuvent varier d'une personne à l'autre.
Photos de Taieb A, et al.

Quel est le mode d'action de la Crème ROSIVER®?

Bien qu'on ignore le mode d'action exact de la Crème ROSIVER®, le profil pharmacodynamique de l'ivermectine a affiché des propriétés **à la fois** anti-inflammatoires et antiparasitaires dans des modèles animaux¹.



* Une étude multicentrique, randomisée avec insu de l'investigateur, menée en groupes parallèles, a permis de comparer l'efficacité et l'innocuité de la crème ROSIVER (une fois par jour) avec la crème de métronidazole à 0,75 % (deux fois par jour) chez 962 patients atteints de rosacée papulopustuleuse modérée à grave (EGI 3 ou 4) sur une période de traitement de 16 semaines. Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était le changement en pourcentage du nombre de lésions inflammatoires depuis le départ jusqu'à la semaine 16.
† La signification clinique n'a pas été établie.

Quel est le profil d'innocuité de la Crème ROSIVER®?

La Crème ROSIVER® a démontré un excellent profil d'innocuité et de tolérabilité¹.

Effets indésirables signalés pendant au moins 3 mois de traitement dans le cadre d'essais cliniques comparatifs

Système ou organe / terme privilégié	Crème ROSIVER® n = 910	véhicule n = 461
Maladies de la peau et des tissus sous-cutanés	62 (6,8 %)	49 (10,6 %)
Sensation de brûlure de la peau	9 (1,0 %)	10 (2,2 %)
Irritation de la peau	8 (0,9 %)	11 (2,4 %)
Prurit	7 (0,8 %)	5 (1,1 %)
Peau sèche	5 (0,5 %)	3 (0,7 %)

D'après la monographie de ROSIVER.

Le profil d'innocuité est demeuré stable dans le cadre d'un traitement de longue durée pouvant aller **jusqu'à une année¹**.

Mises en garde et précautions pertinentes :

- Risques de réactions cutanées locales, de réactions allergiques et d'irritation cutanée
- Éviter l'usage concomitant de produits topiques ou d'interventions à potentiel irritant
- Doit être utilisé avec précaution chez les femmes enceintes
- Risque de graves effets indésirables pour les enfants allaités (les femmes qui allaitent doivent cesser l'allaitement ou la prise du médicament)

Pour de plus amples renseignements :

Veuillez consulter la monographie du produit à l'adresse <https://www.nestleskinhealth.com/sites/g/files/jcdfhc196/files/inline-files/Rosiver%20French%20PM.pdf> pour obtenir des renseignements importants sur les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et la posologie/l'administration qui ne figurent pas dans le présent document. Vous pouvez également obtenir la monographie de produit en nous appelant au 1 800 467-2081.



ROSIVER® est une marque déposée de Galderma Canada Inc.

2263-1218F

Références

1. Monographie de ROSIVER. Galderma Canada Inc. 15 février 2017.
2. Taieb A et coll. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. *Br J Dermatol*, 2015; 172(4):1103-10.
3. Asai Y, Tan J, Baibergenova A et coll. Canadian Clinical Practice Guidelines for Rosacea. *J Cutan Med Surg*, 2016; 20(5):432-45.
4. Association canadienne de dermatologie. Rosacée. <https://dermatology.ca/fr/patients-et-grand-public/peau/rosacee/>. Consulté le 21 novembre 2018.

TROUVEZ VOTRE FORCE INTÉRIEURE.



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



IMPREZA 2019

2019 IIHS TOP SAFETY PICK+
(AVEC SYSTÈME EYESIGHT® ET PHARES SPÉCIFIQUES)



LEGACY 2019

2019 IIHS TOP SAFETY PICK+
(AVEC SYSTÈME EYESIGHT® ET PHARES SPÉCIFIQUES)



OUTBACK 2019

2019 IIHS TOP SAFETY PICK+
(AVEC SYSTÈME EYESIGHT® ET PHARES SPÉCIFIQUES)



ASCENT 2019

2019 IIHS TOP SAFETY PICK+
(AVEC PHARES SPÉCIFIQUES)



CROSSTREK 2019

2019 IIHS TOP SAFETY PICK+
(AVEC SYSTÈME EYESIGHT® ET PHARES SPÉCIFIQUES)



FORESTER 2019

2019 IIHS TOP SAFETY PICK
(AVEC SYSTÈME EYESIGHT®)



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

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

subarufleet.ca/fr ou appelez au **1 877 293-7272**

Votre formation continue en un clic

www.professionsante.ca/qp/



eCortex

Aussi en version tablette
www.professionsante.ca/tablette

Télécharger dans
l'App Store

DISPONIBLE SUR
Google Play



Annoncez-vous!

Communiquez avec
Nancy Dumont
514 500-1122
envoyer un courriel



MATAPÉDIA

PHARMACIEN(NE) PERMANENT TEMPS PLEIN (32 H/SEM.) OU PARTIEL

- Horaire très agréable (9-5 la sem., fermé la fin de semaine)
- Équipe dynamique et compétente avec exp.
- DVCC pilulier implantée
- Débit d'ordonnances raisonnable
- Grande ouverture pour demandes de congés/vacances
- Salaire compétitif et avantages sociaux
- Cotisation à l'OPQ et FARPOPQ payées

Contactez
Joey Maltais 418 865-2003
jmaltais@gmail.com

SAINT-HUBERT (RIVE-SUD DE MONTRÉAL)

Pharmacien(ne)

Temps partiel ou temps plein

Fermeture à 17h00
la fin de semaine
Pharmacie de quartier
avec clientèle agréable
Équipe expérimentée
AssystRx

Veuillez nous faire parvenir votre
curriculum vitae par courriel au
brunetfortin@gmail.com

Affiliée à



LAVAL

PHARMACIEN(NE) DYNAMIQUE RECHERCHÉ(E)

**25 HEURES/SEM DANS UNE
CLINIQUE MEDICALE GMF**

Aptitude et expérience à gérer
un laboratoire.

1 weekend sur 3 (9h à 13h)

Envoyer votre cv
à Marie-Claire Millet:
1599comptable@familiprix.ca

Ou communiquer au
514 571-6757 (du lundi au
vendredi entre 10h et 17h)

PHARMACIEN(NE) Centre de santé Inuulitsivik, Puvirnituk



Qualifications requises

- Membre en règle de l'Ordre des pharmaciens du Québec;
- Baccalauréat en pharmacie;
- Diplôme de 2e cycle, maîtrise en pharmacie d'hôpital ou certificat en pharmacie communautaire ou l'équivalent serait un atout majeur;
- Expérience pertinente en pharmacie d'hôpital, connaissance du système Assyst Rx;
- Bilinguisme essentiel parlé (anglais - français);
- Facilité d'adaptation et aptitude à travailler en équipe multidisciplinaire, bon sens des responsabilités;

Le poste demande une grande polyvalence, en effet notre établissement comporte deux volets de pratique pharmaceutique, soit une pharmacie hospitalière conventionnelle et une pharmacie communautaire desservant la population ambulatoire du village. Les tâches sont partagées équitablement entre pharmaciens sous forme de rotations hebdomadaires.

Conditions et avantages

Taux horaire selon l'entente APES - MSSS 2015-2020;
Quart de jour 40hres/sem, 8-9 semaines au Nord/4 semaines congé au Sud selon statut;
3 à 4 sorties annuelles selon statut;
Prime incitative: 40H de 6%;
Prime de maintien à l'emploi de 30%;
Prime d'attraction et de rétention entre 2.6% et 7.4%;
Prime cargo: 115.64\$/sem;
Prime d'éloignement: 188.18\$/sem;
Forfait d'installation de 25 000\$ pour la première année;
Logement meublé fourni;
Frais de déménagement assumés par l'employeur;
Frais d'entreposage s'il y a lieu assumés par l'employeur.

Les professionnels qui sont actuellement dans le réseau de la santé et des services sociaux peuvent demander un congé sans solde Nordique (jusqu'à 48 mois) de leur établissement pour travailler au Nunavik

melanie.lepage.mnq@ssss.gouv.qc.ca

Suivez le rythme de l'actualité

Abonnez-vous dès maintenant ProfessionSanté.ca



L'ACTUALITÉ
médicale
L'INFOLETTRE DES MÉDECINS

L'actualité
pharmaceutique
L'INFOLETTRE DES PHARMACIENS



Québec Pharmacie

La référence en formation continue

ÉQUIPE ÉDITORIALE

DIRECTION

ÉDITRICE EXÉCUTIVE, GROUPE SANTÉ

Caroline Bélisle

cbelisle@ensembleiq.com

RÉDACTRICE EN CHEF

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

RÉDACTEUR EN CHEF ADJOINT

Christophe Augé, pharmacien, 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

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

Les pages bleues

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 Voulu

DIRIGEANTS ENSEMBLEIQ

PRÉSIDENT DU CONSEIL
D'ADMINISTRATION

Alan Glass

DIRECTEUR FINANCIER

Dan McCarthy

PRÉSIDENTE, PATH TO PURCHASE
INSTITUTE

Terese Herbig

VICE-PRÉSIDENT DIRECTEUR,
ÉVÉNEMENTS ET CONFÉRENCES

Ed Seval

PRÉSIDENT ET CHEF
DE LA DIRECTION

David Shanker

DIRECTEUR DE L'EXPLOITATION

Joel Hughes

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
mai/juin 2019.*

N'hésitez pas à exprimer votre opinion !

