



Québec
Pharmacie

La référence en formation continue

Juillet – août 2018 | vol. 65 | n° 5

Ostéoporose

LES DURÉES DE TRAITEMENT RECOMMANDÉES ?



L'ajustement des médicaments
en cas de cirrhose

Thérapies orales en oncologie:
comment s'y retrouver ?

La mifépristone associée
au misoprostol

3,5 HRES DE FC

N° d'accréditation de l'OPQ: 2187

eCortex~~x~~.ca

Éditorial

« Xiào »

À vos soins

L'ajustement
des médicaments
dans les cas
de cirrhose

Place aux questions

Ostéoporose : quelles
sont les durées de
traitement pour les
médicaments ?



Les pages bleues

Thérapies orales
en oncologie :
comment s'y
retrouver ?

Avez-vous entendu parler de...

La mifépristone
associée au
misoprostol
(Mifegymiso^{MD})

QUESTIONS DE



répondez sur
eCortex

R E C R U T E M E N T



Nous recherchons
UN RESPONSABLE
pour la chronique

à votre
service sans
ordonnance

Pour plus d'informations, **cliquez ici**



par **Christophe Augé**, M. Sc., Ph. D.
Rédacteur en chef adjoint



« Xiào »

Dans l'éditorial du numéro de mai de *Québec Pharmacie*, Céline Léveillé-Imbeault nous partageait ses réflexions sur les soins pharmaceutiques offerts aux personnes âgées du Québec. Ce sujet m'interpelle particulièrement et je voulais l'aborder d'une façon plus globale.

Une des vertus centrales de plusieurs cultures asiatiques, notamment chinoise, est ce que l'on appelle la piété filiale (*xiào*). Issu de la philosophie confucéenne, c'est un principe de respect pour ses propres parents et ses ancêtres. La piété filiale signifie donc être bienveillant, prendre soin de ses parents, mais aussi des autres aînés, afin d'honorer son nom et celui de ses aïeux.

Ce principe, même s'il concerne la famille, a évidemment un effet direct sur la communauté et sur la société en général. Ainsi, selon ce fondement, les aînés sont consultés, écoutés, considérés et respectés.

Le Québec est de l'autre côté de l'hémisphère nord par rapport à la Chine... Il est aussi à l'opposé de cette philosophie. Dans notre société, les personnes âgées sont plus souvent considérées comme des dépenses (ou comme une source de revenus pour certains) que comme une richesse d'expérience.

J'entendais récemment à la radio qu'une résidence pour personnes âgées fermait ses portes à Sherbrooke et que, comme ce fut le cas des deux fermetures précédentes de résidences dans la région, les locataires avaient une semaine pour se trouver un nouveau lieu de résidence¹. Rappelons que les résidences pour personnes âgées sont des milieux de vie pour nos aînés, ils signent des baux et payent des loyers. Ils sont simplement mis à la porte et ne savent même pas s'ils pourront récupérer tout ou partie du mois en cours alors qu'ils doivent partir avant le 13...

Est-il possible pour un propriétaire d'immeuble de dire à ses locataires de vider un logement à une semaine d'avis? Vous, accepteriez-vous que votre propriétaire agisse de la sorte? Bien sûr que non, vous vous défendriez, à juste titre, la Régie du logement vous soutiendrait et soyez certain que vous auriez gain de cause. Mais dans

le cas des résidences pour personnes âgées, apparemment, un « vide juridique » permet ce genre d'action...

Quelle société permet ce type d'agissement ? Nos aînés ont-ils moins de droits que les autres citoyens ?

Dans le même ordre d'idées, revenons aux médicaments en CHSLD². Tout le monde s'entend pour dire qu'il y a un problème, l'outil « médicament » est surutilisé et parfois mal utilisé. Il y a des solutions connues, que ce soit, bien sûr, en dégagant du temps aux pharmaciens pour faire des révisions périodiques de la médication, mais aussi par l'utilisation judicieuse d'autres professionnels (psychothérapie, etc.) ou par l'ajout de personnel. Mais voilà, on se heurte à des problèmes de budget. L'amélioration de la qualité de vie de nos aînés ne semble pas être une priorité des dirigeants.

Un des autres principes centraux de la philosophie de Confucius est : « La bienveillance consiste à ne pas faire à l'autre ce que l'on ne veut pas que l'on nous fasse. » Pour ceux d'entre nous qui atteindront un âge vénérable où une aide est parfois nécessaire, même pour des activités de la vie quotidienne, je souhaite que nos enfants nous porteront davantage de considération que celle que, collectivement, nous offrons à nos parents. ■

1. <https://ici.radio-canada.ca/nouvelle/1106253/fermeture-residence-treizieme-nord-sherbrooke-locataires-dedommages>
2. <https://ici.radio-canada.ca/nouvelle/1090264/sante-publique-chsld-medicaments-prescriptions>

Texte rédigé par **Victor Ferreira**, Pharm. D., M. Sc., CHUM, et **Alexandre Mathieu**, Pharm. D., M. Sc., CHUM.

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

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

Texte original soumis le 20 mars 2018.

Texte final remis le 30 mai 2018.

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

Responsables de cette chronique :

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

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

L'ajustement des médicaments dans les cas de cirrhose

Résumé

La prise en charge du patient cirrhotique est un sujet rarement abordé au cours de notre formation de pharmacien, de même que dans les événements de formation continue. Cependant, les probabilités d'y être confronté sont élevées. En effet, on estime que près de 1 % de la population mondiale souffrirait de cirrhose^{1,2}. Cette clientèle est très vulnérable et à risque accru de souffrir d'erreurs médicamenteuses et d'effets indésirables³. Malheureusement, peu de données de qualité sont disponibles pour soutenir les pharmaciens. Cet article résume les changements physiologiques majeurs associés à la cirrhose et susceptibles d'influer sur le devenir du médicament. De plus, un algorithme de prise en charge des patients cirrhotiques y est proposé.

QUESTION DE



Objectifs d'apprentissage

1. Optimiser la thérapie des patients souffrant de cirrhose.
2. Comprendre les modifications pharmacocinétiques associées à la cirrhose.
3. Instaurer une démarche structurée dans l'évaluation d'une nouvelle ordonnance pour un patient souffrant de cirrhose.



Cas clinique 1/2

Mme W, 55 ans, 87 kg, est atteinte de cirrhose NASH, diagnostiquée depuis environ quatre ans. Ce problème l'a d'ailleurs amenée à se présenter à l'hôpital pour décompensation œdémato-ascitique à quelques reprises. Son état actuel serait toutefois sous contrôle grâce à la prise de diurétiques. Elle est également connue pour des problèmes de dyslipidémie et d'arthralgie. Depuis quelques semaines, Mme W rapporte avoir de la difficulté à se lever le matin, elle présenterait des idées noires et mangerait moins qu'à l'habitude. Son médecin de famille lui aurait alors diagnostiqué une dépression pour laquelle il a décidé d'instaurer un traitement pharmacologique. Elle se présente à votre pharmacie avec l'ordonnance suivante : « Sertraline 50 mg po D1E pendant une semaine puis augmenter à 75 mg po D1E, #30, Ren : 12 ».

Introduction

L'ajustement des médicaments en présence de problèmes hépatiques est souvent un défi de taille pour les pharmaciens. En effet, contrairement à l'utilisation de la créatinine chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, aucun test ou marqueur seul ne permet d'évaluer la fonction hépatique. En raison de la complexité des multiples fonctions que le foie accomplit, il est difficile de déterminer un seul paramètre hépatique permettant d'évaluer le degré d'atteinte de son fonctionnement¹.

Bien que la cirrhose soit de plus en plus prévalente et qu'une grande partie des médicaments commercialisés soient métabolisés par le foie, les monographies de produits pharmaceutiques offrent malheureusement peu d'informations relatives à ce sujet, tant pour l'innocuité que pour les modifications à apporter aux doses d'instauration^{1,2}.

Selon une étude réalisée aux Pays-Bas, plus de 20 % des médicaments prescrits chez 400 patients cirrhotiques étaient inappropriés ou mal dosés³. Il est raisonnable de penser que cette réalité est la même dans notre pratique.

I Profil pharmacologique de Mme W

Médicament	Indication
Furosémide 40 mg po die	Ascite
Spironolactone 100 mg po die	Ascite
Pravastatine 20 mg po die	Dyslipidémie
Lax-A-Day ^{MD} 17 g po die prn	Constipation
Acétaminophène 500 mg po toutes les 4 à 6 heures au besoin (maximum 4 comprimés par jour)	Arthralgie



Valeurs de laboratoire au DSQ

Stables depuis plusieurs mois selon les derniers prélèvements

Laboratoire	Valeur
Na-K-CL (mEq/L)	138/4,3/109
Créatinine sérique (µmol/L)	58
AST-ALT (UI/L)	23/28
Phosphatases alcaline (UI/L)	101
Bilirubine totale (µmol/L)	36
Albumine (g/L)	28
RNI	1,3

Modifications physiologiques dans les cas de cirrhose

D'un point de vue physiologique, de nombreux processus occurrents chez les patients cirrhotiques viennent perturber les paramètres pharmacocinétiques des médicaments⁴.

Tout d'abord, la fibrose hépatique provoque une augmentation de la résistance au flot sanguin provenant de la veine porte. Cet état mènera généralement à la manifestation d'un phénomène appelé « hypertension portale ». Afin de pallier cette résistance, des veines collatérales se développeront afin d'acheminer le sang à la circulation systémique en contournant le foie². Cela aura pour effet de permettre aux médicaments provenant du tractus gastro-intestinal d'éviter, en partie, le foie, avant d'atteindre la circulation systémique et, ainsi, de diminuer l'effet du premier passage hépatique^{4,5}. L'hypertension portale peut entraîner une gastropathie ralentissant la vidange gastrique⁶. La vitesse d'absorption de certains médicaments peut ainsi être diminuée, particulièrement lors de l'utilisation de formulations à libération prolongée.

De plus, la cirrhose entraîne une diminution graduelle de la capacité hépatique de synthèse de l'albumine, protéine fortement impliquée dans la liaison et le transport de certains médicaments⁵. Cette baisse d'albumine entraînerait donc une augmentation de la concentration sérique libre des xénobiotiques, responsables des effets thérapeutiques autant que de la toxicité⁶. Ces patients peuvent aussi manifester de l'ascite au niveau de la cavité péritonéale, ce qui entraînera une augmentation du volume de distribution de certains médicaments. Plus précisément, les médicaments hydrosolubles seront concernés par ce changement, et la majoration de leurs doses initiales sera parfois nécessaire⁶.

S Mme W ressent des symptômes de dépression depuis quelques semaines.

- O**
- 55 ans, 87 kg, diagnostic : dépression
 - Laboratoires pertinents au DSQ : bilirubine 36 µmol/L, albumine 31 g/L, RNI 1,3
 - Présence d'ascite légère, pas d'encéphalopathie hépatique
 - Cirrhose NASH (« Non Alcoolic Steato Hepatitis »)
 - Score CTP calculé : B

A En se basant sur les plus récentes valeurs de laboratoire et sur les comorbidités de la patiente, on constate qu'elle présente un score Child-Turcotte-Pugh B. La monographie du produit ne donne pas d'ajustements précis et mentionne qu'il n'a pas été étudié en présence d'altération de la fonction hépatique modérée à sévère. Dans des études de pharmacocinétique, les patients cirrhotiques (score A et B) exposés à la sertraline obtenaient des ASC quatre fois plus élevées et des concentrations maximales deux fois plus élevées, comparativement aux patients sains¹⁰. Il serait préférable dans ce cas d'éviter cette molécule et de favoriser un autre antidépresseur. Par exemple, le citalopram pourrait être une option intéressante. La monographie suggère d'administrer 10 mg po die pour commencer un traitement chez un patient souffrant de dysfonction hépatique légère à modérée.

- P**
- Aviser la patiente que le prescripteur sera contacté afin de lui proposer une molécule alternative pour le traitement de sa dépression.
 - Contacter le prescripteur et suggérer une molécule alternative comme le citalopram 10 mg po die.
 - Rédiger une opinion pharmaceutique afin de documenter l'intervention et de l'acheminer au prescripteur.
 - Expliquer à la patiente la raison pour laquelle la molécule a été modifiée. Discuter avec elle de l'innocuité, de l'efficacité et de l'importance de l'adhésion au traitement.
 - Offrir à la patiente un suivi téléphonique concernant l'innocuité du produit après la première semaine de traitement.

Enfin, en raison de la destruction de l'architecture hépatique, la capacité métabolique des hépatocytes est progressivement affectée. Les réactions de phase I (oxydation, réduction) étant touchées en premier, la capacité de métabolisme des cytochromes (CYP) P450 sera alors diminuée. En général, les réactions de phase II (glucuronoconjugaison, sulfonylation) sont préservées, mais elles seront altérées dans les cas de cirrhose avancée¹. Parmi les CYP, l'enzyme 2C19 serait la première à être affectée, suivie des enzymes 1A2, 2D6, puis 2E1⁴. Si ce médicament doit être activé par l'un de ces CYP, son efficacité risque d'être réduite. En plus du dommage hépatocellulaire, une atteinte cholestatique est possible dans la cirrhose. Ainsi,



Score Child-Turcotte-Pugh⁵

	1 point	2 points	3 points
Bilirubine (µmol/L)	< 35	35-50	> 50
Albumine (g/L)	>35	28-35	< 28
RNI	<1,7	1,7-2,2	>2,2
Ascite	Absente	Modérée	Tendue ou réfractaire aux diurétiques
Encéphalopathie	Absente	Légère à modérée (stade 1-2)	Sévère (stade 3-4)

Child-Pugh A (5-6 points); Child-Pugh B (7-9 points); Child-Pugh C (10-15 points)

l'élimination des médicaments excrétés par les voies biliaires diminue en présence de cholestase⁴.

Un facteur majeur à considérer en ce qui a trait à la pharmacocinétique est le concept de coefficient d'extraction hépatique, spécialement chez la population cirrhotique. Ce coefficient représente la fraction du médicament retirée de la circulation lors de son passage au foie⁷. Par exemple, un produit dont la concentration diminuerait de 65 % après avoir traversé le foie aurait un coefficient d'extraction hépatique (E_H) de 0,65. Ce coefficient d'extraction dicte aussi l'importance du phénomène de premier passage hépatique dans l'absorption orale d'un médicament. En situation normale, dans le cas d'un produit avec un fort coefficient d'extraction hépatique ($E_H > 0,7$), une faible proportion de la dose orale administrée atteindra la circulation systémique. Dans les cas de cirrhose, toutefois, la présence de vaisseaux collatéraux, secondaires à l'hypertension portale, cause une augmentation de la proportion du produit évitant le passage hépatique et atteignant directement la circulation systémique, réduisant ainsi sa clairance⁶.

L'augmentation de la biodisponibilité anticipée pourrait donc pousser le clinicien à choisir une dose de départ plus faible chez ces patients. Certains auteurs recommandent même de considérer que la biodisponibilité du médicament est maintenant de 100 %, afin de proposer un ajustement posologique⁸. En ce qui a trait aux médicaments qui ont un faible coefficient d'extraction hépatique ($E_H < 0,3$), ils dépendent surtout de la capacité intrinsèque du foie à éliminer divers produits. Chez les cirrhotiques, cette fonction est déficiente, par conséquent, la clairance de l'agent sera diminuée. La dose d'entretien du produit doit alors être réduite ou la fréquence d'administration, diminuée^{7,8}.





Cas clinique 2/2

En se basant sur les plus récentes valeurs de laboratoire et les comorbidités de la patiente, on constate qu'elle présente un score Child-Turcotte-Pugh B (voir **Tableaux II** et **III**). En consultant la monographie du sertraline, on s'aperçoit qu'elle ne mentionne pas d'ajustements précis en présence d'insuffisance hépatique, il est seulement indiqué qu'il n'a pas été étudié en présence d'altération de la fonction hépatique modérée à sévère (CTP B et C). Selon une étude de pharmacocinétique, les patients cirrhotiques (score A et B) exposés à la sertraline obtenaient des aires sous la courbe (ASC) quatre fois plus élevées et des concentrations maximales deux fois plus élevées comparativement aux patients sains¹⁰. Il serait préférable dans ce cas d'éviter cette molécule et de favoriser un autre antidépresseur. Par exemple, le citalopram pourrait être une option intéressante. La monographie suggère d'administrer 10 mg po die pour commencer un traitement chez un patient souffrant de dysfonction hépatique légère à modérée.

Démarches à entreprendre :

- Aviser la patiente que le prescripteur sera contacté afin de proposer une molécule alternative pour le traitement de sa dépression.
- Contacter le prescripteur et suggérer une molécule alternative, comme le citalopram 10 mg po die.
- Rédiger une opinion pharmaceutique afin de documenter l'intervention et de l'acheminer au prescripteur.
- Aviser la patiente que le prescripteur a été contacté et que la modification a été faite.
- Expliquer à la patiente pour quelle raison la molécule a été modifiée. Discuter avec elle de l'innocuité, de l'efficacité et de l'importance de l'adhésion au traitement.
- Offrir à la patiente un suivi téléphonique concernant l'innocuité du traitement après la première semaine.

Un article de Delcò et collaborateurs rapporte une liste de divers médicaments avec leur coefficient d'extraction hépatique, cette donnée étant parfois difficile à trouver dans la littérature médicale⁸.

Score Child-Turcotte-Pugh

Un outil disponible afin d'évaluer et de quantifier le degré de dysfonction hépatique est le score Child-Turcotte-Pugh (CTP)⁵. Les éléments inclus dans le calcul du score CTP sont les marqueurs de fonction hépatique (albumine, INR et bilirubine) ainsi que la présence ou non de complications de la cirrhose (ascite et encéphalopathie hépatique). Ce score fut initialement mis au point à des fins pronostiques; il ne reflète donc pas nécessairement la capacité du foie à disposer des xénobiotiques^{5,9}. Il permet de répartir les patients en trois groupes, selon le degré estimé d'atteinte de la cirrhose,

soit Child A (légère), Child B (modérée) ou Child C (sévère). Plusieurs fabricants utilisent ce score afin de formuler des ajustements pour leurs médicaments, et la FDA recommande de l'utiliser lors de la mise en marché de nouveaux produits⁹.

Il peut être difficile pour le pharmacien d'évaluer la présence d'ascite ou d'encéphalopathie chez un patient qui se présente en officine. Cependant, la présence de diurétiques ou de médicaments pour l'encéphalopathie hépatique (lactulose, rifaximine) dans son dossier pharmaceutique peut le renseigner en ce sens.

Démarche d'analyse d'une ordonnance

Lors de la réception d'une ordonnance pour un patient cirrhotique, nous proposons l'approche suivante :

- vérifier les voies principales d'élimination du médicament. Lorsque plus de 20 % du produit doit être métabolisé par le foie, l'hépatopathie peut avoir un impact important⁹;
- calculer le score CTP du patient;
- vérifier si la monographie du médicament propose un ajustement posologique particulier pour le degré d'atteinte hépatique estimé du patient;
- vérifier si des études de pharmacocinétique ont évalué le médicament prescrit chez des patients souffrant de cirrhose (vérifier si l'état de votre patient est comparable à celui de la population à l'étude);

Opinion pharmaceutique

Bonjour Docteur,

Tel que discuté au téléphone, je suggère d'éviter l'utilisation de la sertraline chez cette patiente. En effet, étant donné la cirrhose NASH dont elle souffre, cette molécule pourrait s'accumuler et risquerait d'engendrer des effets indésirables. Je suggère donc de tenter le citalopram 10 mg po die, puisque cette molécule est moins affectée par la dysfonction hépatique de la patiente et est reconnue comme sécuritaire chez les patients atteints de cirrhose Child B (modéré). Comme nous en avons convenu, j'effectuerai un suivi des symptômes de la dépression et de la survenue d'effets indésirables la semaine prochaine.

En toute collaboration,

Pharmacien(ne)

- si aucune donnée n'est disponible, vérifier s'il existe un médicament de la même classe pharmacothérapeutique pouvant être utilisé et pour lequel des données d'innocuité sont disponibles;
- si aucune solution de rechange n'est possible, vérifier les paramètres pharmacocinétiques du médicament et voir si une modification de la dose est possible selon l'intervalle posologique recommandé et l'indication. Doser les concentrations sériques de la molécule lorsque c'est possible et envisageable.

Acte pharmaceutique facturable

Opinion sur l'innocuité : substituer un médicament prescrit par un autre WV ■

Références

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

1. Weersink RA, Bouma M, Burger DM, et coll. *Evaluating the safety and dosing of drugs in patients with liver cirrhosis by literature review and expert opinion*. BMJ Open. 2016; 6(10): e012991.
2. Sease JM, Clements JN. Portal Hypertension and Cirrhosis. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey L. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 10^e New York, NY: McGraw-Hill. [En ligne. Page consultée le 6 mars 2018.] <http://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1861§ionid=146059650>
3. Franz CC, Hildbrand C, Born C, Egger S, Rätz Bravo AE, Krähenbühl S. *Dose adjustment in patients with liver cirrhosis: impact on adverse drug reactions and hospitalizations*. Eur J Clin Pharmacol. 2013 Aug; 69(8): 1565-73.
4. Verbeeck RK. ***Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction***. Eur J Clin Pharmacol. 2008 Dec; 64(12): 1147-61.
5. Gonzalez M, Goracci L, Cruciani G, Poggesi I. *Some considerations on the predictions of pharmacokinetic alterations in subjects with liver disease*. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2014 Oct; 10(10): 1397-408.
6. Lewis JH, Stine JG. ***Review article: prescribing medications in patients with cirrhosis - a practical guide***. Aliment Pharmacol Ther. 2013 Jun; 37(12): 1132-56.
7. Weersink RA, Bouma M, Burger DM, Drenth JPH, Harkes-Idzinga SF, Hunfeld NGM, Metselaar HJ, Monster-Simons MH, Taxis K, Borgsteede SD. *Evidence-Based Recommendations to Improve the Safe Use of Drugs in Patients with Liver Cirrhosis*. Drug Saf. 2018 Jan 12.
8. Delcò F, Tchambaz L, Schlienger R, Drewe J, Krähenbühl S. *Dose adjustment in patients with liver disease*. Drug Saf. 2005; 28(6): 529-45.
9. Food and Drug Administration. *Guidance for Industry. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling*. 2008. [En ligne. Page consultée le 8 mars 2018.]; <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072123>
10. Démolis JL, Angebaud P, Grangé JD, Coates P, Funck-Brentano C, Jaillon P. *Influence of liver cirrhosis on sertraline pharmacokinetics*. Br J Clin Pharmacol. 1996 Sep; 42(3): 394-7.

1. Concernant les modifications physiologiques affectant les médicaments utilisés dans les cas de cirrhose, quel énoncé parmi les suivants est faux ?

- La formation de veines collatérales peut entraîner une augmentation de la biodisponibilité de certains médicaments.
- La diminution de la synthèse d'albumine peut augmenter la fraction libre des médicaments fortement liés à cette protéine et, par conséquent, le risque de toxicité.
- L'ascite présente chez certains cirrhotiques peut augmenter le volume de distribution des médicaments liposolubles.
- La diminution de l'activité de certaines enzymes hépatiques peut diminuer l'efficacité de certaines prodrogues.
- La présence de cholestase peut diminuer l'élimination des médicaments excrétés via la bile.

2. Concernant l'ajustement des médicaments chez les cirrhotiques, quel énoncé parmi les suivants est faux ?

- Il n'existe pas de test ou de marqueur précis pour évaluer toutes les fonctions hépatiques.
- Peu d'informations concernant l'ajustement des médicaments dans la maladie hépatique sont habituellement disponibles dans les monographies de produits.
- Le score Child-Turcotte-Pugh est un outil spécifiquement mis au point pour évaluer l'ajustement des médicaments dans les cas de cirrhose.
- Peu d'études pharmacocinétiques chez des patients cirrhotiques sont publiées.
- En présence de dysfonction hépatique, plus le coefficient d'extraction hépatique du médicament est élevé, plus il y aura une augmentation de la biodisponibilité du produit.

3. Concernant le score Child-Turcotte-Pugh, quel élément parmi les suivants n'est pas pris en compte lors de son calcul ?

- La bilirubine
- La présence de varices œsophagiennes
- La présence d'encéphalopathie hépatique
- L'INR
- L'albumine

Texte rédigé par **Virginie Gagnon**, étudiante en 4^e année de pharmacie, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec, et **Geneviève Tirman**, pharmacienne et chargée d'enseignement, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec.

Révision : Geneviève Duperron, B. Pharm.

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

Texte original soumis le 3 janvier 2018.

Texte final remis le 27 février 2018.

Cette chronique fournit une information claire et concise à des questions d'ordre clinique posées par des pharmaciens. Elle a l'avantage de proposer des réponses courtes à des questions touchant un ensemble de sujets d'intérêt pour les cliniciens exerçant aussi bien en milieu communautaire qu'en établissement de santé.

Responsable de cette chronique :



Sandra Bélanger, B. Pharm.



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

Quelles sont les durées de traitement des médicaments utilisés en ostéoporose ?

Introduction

L'ostéoporose est la maladie osseuse métabolique la plus fréquente dont les complications sont particulièrement invalidantes. En effet, elle touche environ une femme sur trois et un homme sur cinq après 65 ans¹. Cette maladie, bien connue des pharmaciens, se caractérise par une perte de résistance en ce qui a trait à la densité et à la qualité des os, prédisposant à des fractures de fragilisation ayant un impact

Objectifs d'apprentissage



1. Maîtriser les traitements utilisés dans l'ostéoporose.
2. Connaître les durées de traitement recommandées selon les risques de fracture.
3. Déterminer une marche à suivre pour l'arrêt, la reprise ou la modification d'un traitement antiostéoporotique.



Cas clinique 1/2

Madame JG, 71 ans, 55 kg, 155 cm, n'a pas d'antécédent de fracture à ce jour. Cette dame, ménopausée, fume environ 20 cigarettes par jour et a toujours consommé peu de produits laitiers. Dans sa famille, nous retrouvons plusieurs antécédents d'ostéoporose. La mesure de sa DMO indique un score T de -2,5. Voici son dossier pharmacologique :

- Calcium 500 mg 1 comprimé BID
- Vitamine D 10 000 UI 1 fois par semaine
- Alendronate 70 mg 1 fois par semaine
- Lorazépam 1 mg 1 comprimé HS

La pharmacienne constate que la patiente présente plusieurs facteurs de risque, mais elle se demande s'il faut tout de même arrêter le traitement de bisphosphonates après 5 ans de prise régulière. Que doit-elle faire ?

considérable sur la morbidité et la mortalité^{1,2}. Il est bien connu que l'espérance de vie des patients augmente avec les traitements, mais une question demeure : pendant combien de temps doivent-ils être traités ? Davantage de données émergent, permettant aux pharmaciens de prendre position sur le sujet.

Traitements

On peut répartir les médicaments destinés à traiter l'ostéoporose en trois classes :

1. Médicaments interférant avec la phase minérale pour faciliter l'action des ostéoblastes : calcium, vitamine D;
2. Antirésorptifs : bisphosphonates, œstrogènes, modulateurs sélectifs des récepteurs œstrogéniques, inhibiteur du ligand RANK;
3. Agent stimulant la formation osseuse : parathormone².

Les traitements utilisés et leur durée d'utilisation dépendent du risque de fracture du patient, généralement évalué selon l'historique. C'est cependant la mesure de la densitométrie osseuse (DMO) qui permet d'avoir un reflet précis de l'état des os. Cette dernière est recommandée chez tous les hommes et les femmes de plus de 65 ans et chez ceux entre 50 et 64 ans présentant certains facteurs de risque incluant : fracture de fragilisation après 40 ans, emploi prolongé de corticostéroïdes, fracture vertébrale, tabagisme actif, faible poids corporel et consommation d'alcool importante. Les résultats de ce test sont rapportés par le score T et le score Z. On utilise davantage le premier, qui compare la densité osseuse à celle d'un jeune adulte en bonne santé. Ainsi,

I Posologies et durées de traitement selon les différentes classes de médicaments antiostéoporotiques

Médicaments	Posologies usuelles	Durées de traitement
Calcium	1000-1200 mg/jour de calcium élémentaire (incluant régime alimentaire et suppléments)	Long terme ^{1,2}
Vitamine D	800-2000 UI/jour ou 10 000 UI 1fois par semaine (Préférer les gélules aux comprimés pour une meilleure absorption au niveau du tractus gastro-intestinal)	Long terme ^{1,2}
Calcitonine intranasale (Miacalcin ^{MD})	N'est plus disponible au Canada	—
Hormonothérapie		
17β-estradiol micronisé (Estrace ^{MD})	0,5 mg PO die (Uniquement chez la femme)	Réévaluer après 3 à 5 ans ^{1,9}
17β-estradiol (Climara ^{MD} , Estradot ^{MD})	Timbre 0,05 à 0,1 mg par 24 h (Uniquement chez la femme)	Réévaluer après 3 à 5 ans ^{1,9}
Œstrogènes conjugués (Premarin ^{MD})	0,625 mg PO die (Uniquement chez la femme)	Réévaluer après 3 à 5 ans ^{1,9}
Bisphosphonates		
Alendronate (Fosamax ^{MD} ; Fosavance ^{MD})	10 mg PO die ou 70 mg 1 fois par semaine	5 ans (Risque faible) 10 ans maximum (Risque élevé) ^{4,5,6,8}
Risédrone (Actonel ^{MD})	5 mg PO die, 35 mg 1 fois par semaine, 75 mg 2 jours consécutifs 1 fois par mois ou 150 mg 1 fois par mois	5 ans (Risque faible) 10 ans maximum (Risque élevé) ^{4,5,6}
Étidronate/Calcium (Didrocal ^{MD})	1 comprimé PO die (14 jours d'étidronate 400 mg suivis de 76 jours de calcium 500 mg)	5 ans (Risque faible) 10 ans maximum (Risque élevé) ^{4,5,6}
Acide zolédronique (Aclasta ^{MD})	5 mg IV 1 fois par année	3 ans (Risque faible) 10 ans maximum (Risque élevé) ^{4,5,6,9}
Inhibiteur du ligand RANK		
Dénosumab (Prolia ^{MD})	60 mg SC tous les 6 mois	5 ans (Risque faible) 10 ans maximum (Risque élevé) ^{6,11,12}
Modulateur sélectif des récepteurs des œstrogènes		
Raloxifène (Evista ^{MD}) (Uniquement chez la femme)	60 PO mg die (Uniquement chez la femme)	3 à 5 ans (Risque faible) Long terme (Risque élevé) ^{3,10}
Parathormone		
Tériparatide (Forteo ^{MD})	20 mcg SC die x 18 mois	2 ans maximum ^{1,2}



Cas clinique 2/2

Selon les recommandations, la patiente doit poursuivre la prise d'alendronate pour un maximum de 10 ans vu son risque élevé de fracture. Comme son apport alimentaire en calcium et en vitamine D semble faible, elle doit aussi poursuivre la prise des suppléments.

un score T inférieur à -2,5 indique la présence probable d'ostéoporose¹. À noter qu'une personne peut changer de catégorie de risque en cours de période de traitement.

Il existe deux outils qui permettent aux pharmaciens d'évaluer le risque de fracture à 10 ans, soit le Canadian Association of Radiologists and Osteoporosis Canada (CAROC) et le Canadian Fracture Risk Assessment (FRAX). Avec l'accès au Dossier Santé Québec (DSQ) et grâce aux différents outils, il est possible de juger de la pertinence de la thérapie et d'évaluer la durée d'utilisation. Voici les différentes recommandations selon le risque de fracture à 10 ans¹ :

- Risque faible : peu de bénéfices à traiter;
- Risque modéré : envisager un traitement si facteurs de risque présents;
- Risque élevé : traitement recommandé.

Calcium et vitamine D

Le calcium et la vitamine D sont les traitements préventifs les plus courants autant chez l'homme que chez la femme. La littérature médicale mentionne que les doses de calcium devraient atteindre environ 1000 à 1200 mg par jour et la vitamine D, 800 unités, en fonction des apports alimentaires^{1,2}. Il faut noter que le rôle de la vitamine D est essentiel pour faciliter l'absorption du calcium. En effet, avec une faible quantité absorbée, il s'ensuit une augmentation compensatoire de la parathormone et, ainsi, une résorption osseuse accrue². Il a déjà été question de risques cardiovasculaires avec les suppléments de calcium, mais il a été démontré que les bénéfices sur la mortalité dépassent les risques.

Les lignes directrices canadiennes ne mentionnent pas de durée de traitement précise¹. Cependant, il est possible de juger qu'un traitement à long terme peut généralement être recommandé selon la tolérance. Comme il s'agit de la base de la thérapie, il est donc important pour le pharmacien de vérifier la présence de calcium et de vitamine D dans le dossier d'un patient de plus de 65 ans ou d'investiguer sur son apport alimentaire. Il importe aussi de s'assurer de la tolérance, particulièrement en ce qui concerne la constipation secondaire au calcium, pour favoriser l'utilisation à long terme.

Bisphosphonates

Les bisphosphonates, en se fixant sur la surface des os, ralentissent le travail de résorption des ostéoclastes et permettent aux ostéoblastes d'agir plus efficacement pour améliorer la solidité des os^{3,4}. Ces médicaments, demeurant dans la matrice osseuse pendant de nombreuses années, sont libérés à mesure que l'os est résorbé^{4,5}. Comme plusieurs données démontrent leur efficacité pour réduire les fractures vertébrales et non vertébrales, il s'agit de la première ligne de traitement dans l'ostéoporose, autant chez la femme ménopausée que chez l'homme. Vu le manque d'efficacité pour diminuer les fractures non vertébrales, l'etidronate est cependant placé en seconde ligne^{1,2}.

Des effets indésirables digestifs et d'autres effets rares peuvent limiter leur durée d'utilisation. En effet, de fortes doses de bisphosphonates sont liées à un phénomène nommé « ostéonécrose de la mâchoire » et à des fractures fémorales atypiques. Pour cette raison, on recommande généralement cinq ans d'utilisation pour les bisphosphonates oraux et trois ans pour les bisphosphonates intraveineux, avant d'envisager un congé thérapeutique^{1,3,4,5}. Pour les patients considérés comme à faible risque de fracture à la suite du traitement initial, l'arrêt du bisphosphonate est généralement recommandé. La durée du congé dépend de l'affinité osseuse. Ainsi, l'alendronate et l'acide zolédronique, qui ont une affinité élevée, peuvent être cessés durant cinq ans, alors que l'etidronate et le risédronate, ayant une affinité plus faible, sont cessés durant un an seulement^{6,7}.

Chez les patients toujours considérés comme à haut risque de fracture, on poursuit les bisphosphonates au-delà de cette période. En effet, l'extension des études FLEX et HORIZON, évaluant respectivement un traitement prolongé par alendronate et acide zolédronique, ont permis de constater qu'ils sont sécuritaires à long terme^{8,9}. Comme aucune étude ne s'étend au-delà de 10 ans, il s'agit de la durée maximale pour tous. Le traitement pourrait ainsi être remplacé par le dénosumab ou le téraparatide. Grâce à l'historique du dossier pharmacologique, le pharmacien est donc en mesure de constater la durée d'utilisation et de suggérer au médecin traitant un congé thérapeutique ou le remplacement de la thérapie selon le risque de fracture à 10 ans. Ce dernier devrait aussi valider qu'un examen dentaire a bien eu lieu au moment de définir le traitement.

Hormonothérapie

Les œstrogènes jouent un rôle important dans l'ostéoporose par leur effet direct sur les ostéoclastes et les ostéoblastes, entraînant l'inhibition de la résorption et le maintien de la formation osseuse². Chez les femmes, la ménopause est donc un élément essentiel à

prendre en considération. Chez l'homme, un changement hormonal est aussi présent, mais à un âge souvent plus avancé. En revanche, aucune étude n'a permis de déterminer l'efficacité de la testostérone afin de prévenir les fractures. Ainsi, les œstrogènes, seuls ou en association, sont une première ligne de traitement pour les femmes ménopausées souffrant de symptômes vasomoteurs seulement¹.

L'utilisation d'hormones peut aussi être limitée dans le temps étant donné le risque augmenté d'infarctus, d'accident vasculaire cérébral et de cancer du sein⁹. Cependant, aucune recommandation précise n'existe quant à la durée de traitement idéale dans l'ostéoporose¹. Le pharmacien doit donc se baser sur les lignes directrices pour le traitement des symptômes vasomoteurs en ménopause, afin de connaître le temps d'utilisation de l'hormonothérapie.

Modulateurs sélectifs des récepteurs œstrogéniques (MSRE)

Bien que les MSRE ne soient pas considérés comme des traitements hormonaux, ils agissent à titre d'agonistes œstrogéniques dans les os et d'antagonistes au niveau de l'utérus et des seins. Cela permet de réduire les pertes osseuses tout en prévenant les effets indésirables^{2,7}. Le raloxifène est disponible au Canada et est utilisé chez les femmes ménopausées en prévention des fractures vertébrales seulement¹.

Aucun congé thérapeutique n'est possible étant donné l'absence d'accumulation dans les os. On peut malgré tout réévaluer sa pertinence après trois à cinq ans d'utilisation³. Chez les patientes considérées comme à faible risque de fracture après le traitement initial, on cesse le raloxifène vu le risque augmenté de thromboembolies veineuses et d'embolies pulmonaires, selon les études MORE, CORE et RUTH, dépassant les bénéfices. Pour celles qui sont à risque élevé, le traitement peut être poursuivi à long terme étant donné que son profil de sécurité serait le même après trois ans de traitement¹⁰.

Inhibiteur du ligand RANK

Le dénosumab est un inhibiteur du ligand RANK qui empêche le développement et l'activation des ostéoclastes responsables de la résorption osseuse^{2,6,7}. Plusieurs données lui confèrent son efficacité pour réduire les fractures vertébrales et non vertébrales, ce qui le place en première ligne de traitement chez la femme ménopausée^{1,2}.

Étant donné la perte rapide des gains sur la DMO, un congé thérapeutique n'est pas envisageable. On peut cependant réévaluer sa pertinence après cinq ans de traitement. Chez les patientes considérées comme à faible risque de fracture à la suite du traitement

initial, l'arrêt est recommandé et l'on devrait proposer l'ajout d'un bisphosphonate pour 12 à 24 mois afin d'empêcher le rebond du remodelage osseux^{6,7,11}.

Pour les patientes toujours à risque élevé, l'extension de l'étude FREEDOM conclut que le profil de sécurité est semblable après 10 ans de traitement, d'où la poursuite à long terme pour cette population¹². L'arrêt pour tous doit avoir lieu après 10 ans en raison du manque de données et de la présence de risque de fracture fémorale atypique et d'ostéonécrose de la mâchoire.

Médicament stimulant l'ostéoformation (parathormone)

Le remodelage osseux est le processus continu par lequel un os se renouvelle. Le tériparatide agit à ce niveau par l'activation des ostéoblastes, permettant de générer de la matière osseuse avant la résorption par les ostéoclastes. Son efficacité est ainsi bien connue pour réduire les fractures vertébrales et non vertébrales^{2,3}. En revanche, ce traitement n'est pas utilisé en première intention. On l'utilise donc en présence d'ostéoporose sévère, en cas d'échec du traitement ou lorsqu'une première ligne de traitement n'est pas bien tolérée^{1,2}.

La durée de traitement maximale d'utilisation est de deux ans pour tous². En effet, aucune étude n'a évalué l'usage du tériparatide au-delà de cette période. Il peut ainsi être remplacé par le dénosumab ou par un bisphosphonate. En pratique, il est donc important que le pharmacien connaisse bien la date de début du traitement et laisse une note au dossier afin de le cesser et de le remplacer après deux ans.

Conclusion

Le pharmacien peut jouer un rôle majeur dans la durée de traitement selon le risque de fracture à 10 ans du patient. En effet, ayant un accès facilité à l'historique du dossier pharmacologique, il peut suggérer au médecin traitant un congé thérapeutique, la modification de la thérapie ou l'arrêt, selon le cas. Il doit aussi s'assurer de la prise à long terme du calcium et de la vitamine D en vérifiant l'observance, la tolérance et l'apport alimentaire. Le pharmacien peut aussi jouer un rôle important dans les mesures non pharmacologiques, en recommandant l'arrêt tabagique ou des exercices physiques, par exemple. ■

Références

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

1. **Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, et coll. Lignes directrices de pratique clinique 2010 pour le diagnostic et le traitement de l'ostéoporose au Canada – Sommaire. Journal de l'Association médicale canadienne 2010; 1-12.**
2. Black DM, Rosen CJ. Postmenopausal Osteoporosis. *The New England Journal of Medicine*. 21 janvier 2016; 374(3): 254-62. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmcp1513724>
3. Meier C, Uebelhart B, Aubry-Rozier B, et coll. Osteoporosis Drug Treatment: Duration and Management After Discontinuation. A Position Statement from the SVGO/ASCO. *Swiss Medical Weekly*. 16 août 2017; 147(3334).
4. Brown JP, Morin S, Leslie W, et coll. Bisphosphonates for Treatment of Osteoporosis: Expected Benefits, Potential Harms, and Drug Holidays. *Canadian Family Physician*. Avril 2014; 60(4): 324-33. <http://www.cfp.ca/content/60/4/324>
5. Mcclung M, Harris ST, Miller PD, et coll. Bisphosphonate Therapy for Osteoporosis: Benefits, Risks, and Drug Holiday. *The American Journal of Medicine*. Janvier 2013; 126(1): 13-20.
6. Anagnostis P, Paschou SA, Mintziori G, et coll. Drug Holidays from Bisphosphonates and Denosumab in Postmenopausal Osteoporosis: EMAS Position Statement. *Maturitas*. Août 2017; 101: 23-30.
7. **Boonen S, Ferrari S, Miller PD, et coll. Postmenopausal Osteoporosis Treatment with Antiresorptives: Effects of Discontinuation or Long-Term Continuation on Bone Turnover and Fracture Risk – A Perspective. Journal of Bone and Mineral Research. 29 mars 2012; 27(5): 963-74. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jbmr.1570>**
8. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et coll. Effects of Continuing or Stopping Alendronate After 5 Years of Treatment – The Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): A Randomized Trial. *Journal of the American Medical Association*. 2006; 296(24): 2927-38. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/204789>
9. Black DM, Reid IR, Boonen S, et coll. The Effect of 3 Versus 6 Years of Zoledronic Acid Treatment of Osteoporosis: A Randomized Extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *Journal of Bone and Mineral Research*. 2 février 2012; 27(2): 243-54. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jbmr.2442>
10. Messalli, Enrico M et Cono S. Long-Term Safety and Efficacy of Raloxifene in the Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: An Update. *International Journal of Women's Health*. 2009: 11-20.
11. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, et coll. Discontinuation of Denosumab Therapy for Osteoporosis: A Systematic Review and Position Statement by ECTS. *Bone*. 3 août 2017; 105: 11-7.
12. Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, et coll. The Effect of 8 or 5 Years of Denosumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Results from the FREEDOM Extension Study. *Osteoporosis International*. Décembre 2015; 26(12): 2773-83.

4. Lequel parmi les énoncés suivants sur les durées de traitement des médicaments utilisés dans l'ostéoporose est vrai ?

- Le dénosumab peut être cessé après cinq ans de traitement chez un patient à haut risque de fracture à 10 ans.
- L'alendronate possède une forte affinité pour l'os, ce qui fait qu'un congé thérapeutique peut être envisagé pour une durée de cinq ans.
- La parathormone est un traitement antiostéoporotique sécuritaire qui peut être utilisé pour un maximum de quatre ans.
- Même pour les patients à faible risque de fracture à 10 ans, le traitement par raloxifène est poursuivi au-delà de cinq ans.
- La durée d'utilisation de l'hormonothérapie dans l'ostéoporose chez les femmes souffrant de symptômes vasomoteurs liés à la ménopause est bien connue.

5. Parmi les médicaments antiostéoporotiques suivants, lequel (ou lesquels) est recommandé autant chez l'homme que chez la femme ? Choisir l'énoncé le plus pertinent.

- Alendronate
- Raloxifène
- Calcium
- Alendronate et calcium
- Aucune de ces réponses.

Texte rédigé par **Sophie Gagnon-Blackburn**, B. Pharm., **Mannar Dayoub**, B. Pharm., **Roxanne Lessard-Hurtubise**, Pharm. D., et **Catherine Raymond**, Pharm. D., pharmaciennes à la Larivière et Massicotte Pharmaciennes inc., pharmacie d'expertise, Montréal, et **Jean-Philippe Adam**, B. Pharm., M. Sc., BCPS, BCOP, pharmacien au CHUM, Montréal.

Tous les auteurs ont contribué de façon égale à la rédaction de cet article.

Révision : Dominic Duquette, B. Pharm., M.Sc., pharmacien coordonnateur des soins et services pharmaceutiques en hématologie-oncologie, Hôpital de l'Enfant-Jésus, CHU de Québec

Conflits d'intérêts : Sophie Gagnon-Blackburn, Mannar Dayoub, Roxanne Lessard-Hurtubise et Catherine Raymond sont pharmaciennes salariées d'une pharmacie d'expertise offrant des services d'accompagnement des patients, notamment en oncologie. Jean-Philippe Adam a reçu des honoraires professionnels de Celgene, Novartis, Janssen, Pfizer, Amgen, Abbvie, Takeda, Roche et Gilead au cours des 36 derniers mois. Mannar Dayoub a reçu des honoraires professionnels de Celgene pour avoir participé à un comité consultatif après la remise initiale de l'article. Le réviseur scientifique ne déclarent aucun conflit d'intérêts lié à la rédaction de cet article.

Texte original soumis le 2 avril 2018.

Texte final remis le 7 juin 2018.

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

Responsables de cette chronique :

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

 **Delphine Rochefort, Pharm. D., MBA**

Thérapies orales en oncologie : comment s'y retrouver ?

Résumé

Selon les dernières données de la Société canadienne du cancer, près d'un Canadien sur deux aura un diagnostic de cancer au cours de sa vie. Les antinéoplasiques oraux

QUESTIONS DE



Objectifs d'apprentissage

1. Discuter du rôle du pharmacien communautaire dans la prise en charge des patients traités par une thérapie orale oncologique
2. Connaître les outils facilitant la surveillance des thérapies orales en oncologie
3. Identifier les divers intervenants impliqués dans le parcours de soins du patient



Cas clinique 1/4

Madame Vaillancourt, 63 ans, se présente à votre pharmacie avec une prescription de palbociclib 125 mg po die 21 jours/28 + létrozole 2,5 mg po die. Elle a récemment reçu un diagnostic de cancer du sein métastatique au niveau osseux. Elle est encore sous le choc du diagnostic et est inquiète de prendre ces nouveaux médicaments. Elle se sent également confuse quant à sa prise en charge à l'hôpital. À son dossier, il est inscrit qu'elle prend régulièrement du calcium-vitamine D 500 mg-400 UI po bid. Que faites-vous ?

font partie intégrante de l'arsenal thérapeutique. Pour le pharmacien, il s'agit d'une occasion d'accompagner le patient dans le cadre de son traitement et d'être partie prenante de l'équipe interdisciplinaire en oncologie. Dans cet article, nous discuterons du parcours du patient entre les divers intervenants impliqués, du rôle du pharmacien communautaire, ainsi que des outils permettant d'optimiser la pharmacothérapie et la prise en charge globale des patients traités en milieu ambulatoire.

Introduction

Le cancer constitue la principale cause de mortalité au Canada. En 2017, on estimait à environ 206 000 le nombre de nouveaux diagnostics et à 80 000 le nombre de décès attribuables au cancer au Canada¹. Cette forte prévalence ainsi que la morbidité et la mortalité qui y sont associées posent plusieurs défis pour notre système de santé. Le pharmacien communautaire occupe une place de choix dans le réseau afin d'accompagner ces patients.

Outre la chirurgie et la radiothérapie, l'approche pharmacologique est l'une des modalités thérapeutiques les plus utilisées dans le traitement du cancer. Au cours des deux dernières décennies, des progrès majeurs ont été accomplis dans la compréhension des cascades enzymatiques à l'intérieur de la cellule cancéreuse et de leurs interactions avec notre système immunitaire. L'arsenal thérapeutique a grandement évolué avec l'arrivée des thérapies ciblées orales (voir **tableaux I et II**) et de l'immunothérapie. Les pharmaciens communautaires sont ainsi plus exposés à ces traitements complexes qu'auparavant.

En 2010, un sondage portant sur la chimiothérapie orale auquel ont répondu 352 pharmaciens communautaires provenant de cinq provinces canadiennes (excluant le Québec) démontrait que seulement 24 % des pharmaciens étaient familiers avec les doses habituelles des thérapies orales oncologiques et que 9 % étaient à l'aise d'informer adéquatement les patients lors du conseil². L'Institut pour la sécurité des médicaments aux patients du Canada (ISMP) a analysé 516 incidents impliquant la thérapie anticancéreuse par voie orale³. L'analyse de ces cas met en évidence le fait qu'un

I Thérapies orales oncologiques (excluant la chimiothérapie cytotoxique) – indications, posologies et couverture RAMQ*

Nom générique	Nom commercial	Cible	Indications les plus fréquentes	Posologie habituelle	Santé Canada	RAMQ**
Afatinib	Giotrif	EGFR HER2, HER4	CPNPC métastatique EGFR + en 1 ^{re} ligne	30-40 mg po die	17 janv. 2014	OUI
Alectinib	Alecensaro	ALK	CPNPC métastatique ALK+ en 2 ^e ligne (intolérance/progression post-crizotinib)	600 mg po bid	31 oct. 2016	NON
Axitinib	Inlyta	VEGF	Cancer du rein à cellules claires métastatique en 2 ^e ligne	5 à 10 mg po bid	17 août 2012	OUI
Bosutinib	Bosulif	BCR-ABL	LMC phase chronique, accélérée ou blastique en 2 ^e ligne ou + (si traitement dasatinib, imatinib ou nilotinib n'est pas indiqué)	500 mg po die	24 avr. 2014	NON
Ceritinib	Zykadia	ALK	CPNPC métastatique ALK+ en 2 ^e ligne (intolérance/progression post-crizotinib)	750 mg po die	29 avr. 2015	NON
Cobimetinib	Cotellic	MEK	Mélanome métastatique BRAFV600 en combinaison en 1 ^{re} ou 2 ^e ligne	60 mg po die 21/28 jours	6 avr. 2016	OUI
Crizotinib	Xalkori	ALK ROS1	CPNPC métastatique ALK+ ou ROS1+	250 mg po bid	10 mai 2012	OUI
Dabrafénib	Tafinlar	BRAF	Mélanome métastatique BRAFV600 en monothérapie ou combinaison en 1 ^{re} ou 2 ^e ligne	150 mg po bid	28 août 2013	OUI
Dasatinib	Sprycel	BCR-ABL	LMC en phase chronique ou accélérée à partir de la 2 ^e ligne (échec ou intolérance à l'imatinib ou nilotinib)	100 à 140 mg po die	4 mai 2009	OUI
Erlotinib	Tarceva	EGFR	CPNPC métastatique EGFR + en 2 ^e ou 3 ^e ligne	150 mg po die	5 janv. 2005	OUI
Everolimus	Afinitor	mTOR	Cancer du rein à cellules claires métastatique en 2 ^e ligne (post-thérapie anti-VEGF) Cancer du sein métastatique RO+/HER2- récidivant sous hormonothérapie	10 mg po die	19 janv. 2010	OUI
Gefitinib	Iressa	EGFR	CPNPC métastatique EGFR + en 1 ^{re} ligne	250 mg po die	17 déc. 2003	OUI
Ibrutinib	Imbruvica	Bruton	LLC avec del17p en 1 ^{re} ligne LLC en 1 ^{re} ligne ou à partir 2 ^e ligne Lymphome du manteau récidivant/réfractaire	420 ou 540 mg po die	19 nov. 2014	OUI
Idelalisib	Zydelig	PI3K	LLC récidivant/réfractaire en combinaison avec 6 mois de rituximab	150 mg po bid	21 avr. 2015	OUI
Imatinib	Gleevec	BCR-ABL	LMC phase chronique, blastique ou accélérée LLA avec chromosome Philadelphie GIST en adjuvant ou métastatique	400 à 800 mg po die	10 oct. 2004	OUI
Ixazomib	Ninlaro	Protéasome 20S	Myélome multiple récidivant ou réfractaire en combinaison avec lenalidomide-dexaméthasone	4 mg po aux jours 1, 8, 15 aux 28 jours	21 sept. 2016	NON
Lapatinib	Tykerb	HER2	Cancer du sein HER2+ métastatique récidivant après une anthracycline et une taxane (en combinaison avec la capécitabine)	1250 mg po die 21/28 jours	5 juin 2009	OUI
Lenalidomide	Revlimid	IMiD	Myélome multiple récidivant ou réfractaire SMD avec délétion 5q	25 mg po die 21/28 jours	10 oct. 2008	OUI
Lenvatinib	Lenvima	VEGFR 1,2,3	Cancer de la thyroïde localement avancé ou métastatique réfractaire à l'iode radioactive	24 mg po die	31 mars 2016	OUI
Midostaurin	Rydapt	FLT3	Leucémie myéloïde aiguë FLT3+ avec l'induction et les consolidations de chimiothérapie en 1 ^{re} ligne	50 mg po bid jours 8 à 21 de chaque cycle	21 juill. 2017	NON
Nilotinib	Tasigna	BCR-ABL	LMC en phase chronique en 1 ^{re} ligne LMC après échec à l'imatinib	300 à 400 mg po bid	30 sept. 2008	OUI
Olaparib	Lynparza	PARP	Cancer de l'ovaire récidivant sensible aux platines BRCA+ en maintenance	400 mg po bid	26 août 2016	NON
Osimertinib	Tagrisso	EGFR	CPNPC métastatique EGFR + avec mutation T90M en 2 ^e ligne	80 mg po die	19 juill. 2017	NON
Palbociclib	Ibrance	CDK 4/6	Cancer du sein non résécable ou métastatique RO+/HER2- en 1 ^{re} ligne en combinaison avec un inhibiteur de l'aromatase	125 mg po die 21/28 jours	19 avr. 2016	OUI
Pazopanib	Votrient	VEGFR, PDGFR α/β, c-kit	Cancer du rein à cellules claires métastatique en 1 ^{re} ligne	800 mg po die	30 juill. 2015	OUI
Pomalidomide	Pomalyst	IMiD	Myélome multiple récidivant ou réfractaire en 3 ^e intention ou plus	4 mg po die 21/28 jours	24 févr. 2014	OUI
Ponatinib	Iclusig	BCR-ABL	LMC phase chronique, accélérée ou blastique à partir de la 3 ^e ligne ou LMC avec présence de mutation T315I	15 à 45 mg po die	7 janv. 2016	NON
Regorafenib	Stivarga	TKI multiples	Cancer du côlon métastatique en 4 ^e ligne ou + GIST métastatique en 3 ^e ligne	160 mg po die 21/28 jours	2 avr. 2013	NON OUI
Ruxolitinib	Jakavi	JAK 1/2	Myélofibrose risque INT-2 / élevé Polycythémie vraie après une résistance ou intolérance à l'hydroxyurée	5 à 25 mg po bid	19 juill. 2012	OUI
Sorafenib	Nexavar	TKI multiples	Cancer du rein à cellules claires métastatique récidivant / réfractaire Carcinome hépatocellulaire non résécable	400 mg po bid	31 juill. 2006	NON
Sunitinib	Sutent	VEGFR, PDGFR α/β, c-kit	Cancer du rein à cellules claires métastatique en 1 ^{re} ligne GIST récidivant en 2 ^e ligne	50 mg po die 28/42 jours	22 juin 2006	OUI
Thalidomide	Thalidomid	IMiD	Myélome multiple en 1 ^{re} ligne chez les patients non admissibles à AGCS (Combinaison avec melphalan - prednisone)	100 mg po die	10 oct. 2008	OUI
Tramétinib	Mekinist	MEK	Mélanome métastatique BRAFV600 en monothérapie ou combinaison en 1 ^{re} ou 2 ^e ligne	2 mg po die	28 août 2013	OUI
Vandetanib	Caprelsa	TKI multiples	Cancer médullaire thyroïde localement avancé ou métastatique symptomatique ou récidivant	300 mg po die	23 févr. 2012	NON
Vemurafenib	Zelboraf	BRAF	Mélanome métastatique BRAFV600 en monothérapie ou combinaison en 1 ^{re} ou 2 ^e ligne	960 mg po bid	5 mars 2012	OUI
Venetoclax	Venclexta	BCL2	LLC avec del17p récidivante / réfractaire LLC récidivante / réfractaire en dernier recours (en l'absence d'autres options)	Dose croissante ad 400 mg po die	31 oct. 2016	NON
Vismodegib	Erivedge	Hedgehog	Carcinome basocellulaire non résécable ou métastatique	150 mg po die	9 août 2013	NON

Légende : CPNPC = Cancer du poulmon non à petites cellules, PNET = Tumeurs neuroendocrines du pancréas, GIST = tumeur stromale gastro-intestinale, AGCS = autogreffe de cellules souches, IMiD = Immunomodulateurs, SMD = Syndrome myélodysplasique, LLC = Leucémie lymphoïde chronique, LMC = Leucémie myéloïde chronique, LLA = Leucémie lymphoïde aiguë, RO = récepteurs œstrogènes
* Inspiré du site Web du GEOQ, BCCA et CCO (voir tableau III pour plus de détails); ** Selon la liste des médicaments de la RAMQ datant du 1^{er} mars 2018

Nom générique	Nom commercial	Cible	Principaux effets indésirables (> 10%)
Afatinib	Giotrif	EGFR HER2, HER4	Diarrhées (95 %), stomatite (70 %), sécheresse de la peau / rash (71 %), périonyxis (60 %), perte d'appétit (29 %)
Alectinib	Alecensaro	ALK	Troubles visuels (10 %), nausées (18 %), constipation (34 %), ↑ AST/ALT (51 %), œdème (30 %), éruptions cutanées (18 %)
Axitinib	Inlyta	VEGF	Diarrhées (55 %), saignements (20-40 %), hypertension (40 %), nausées (30 %), syndrome mains-pieds (30 %)
Bosutinib	Bosulif	BCR-ABL	Diarrhées (83 %), nausées et vomissements (30-40 %), éruptions cutanées (31 %), myélosuppression (24 %), ↑ AST/ALT (21 %)
Ceritinib	Zykadia	ALK	Diarrhées (86 %), nausées et vomissements (60-80 %), hyperglycémie (49 %), douleur abdominale (54 %), perte d'appétit (34 %)
Cobimetinib	Cotellic	MEK	Photosensibilité (47 %), diarrhées (60 %), nausées et vomissements (41 %), fièvre (28 %), ↑ AST/ALT (73 %), rétinopathie (26 %)
Crizotinib	Xalkori	ALK ROS1	Troubles visuels (60 %), nausées (50 %), diarrhées (50 %), œdème (20-49 %), rash (11-20 %)
Dabrafénib	Tafinlar	BRAF	Arthralgies (32 %), fièvre (31 %), nausées et vomissements (27 %), syndrome mains-pieds (20 %), éruptions cutanées (18 %)
Dasatinib	Sprycel	BCR-ABL	Rétention liquidienne (19-34 %), diarrhées (42 %), arthralgies (12-35 %), saignements (27 %), éruptions cutanées (20 %)
Erlotinib	Tarceva	EGFR	Éruptions cutanées (75 %), diarrhées (54 %), stomatite (17 %), périonyxis (16 %)
Everolimus	Afinitor	mTOR	Mucosite (44 %), diarrhées (30 %), éruptions cutanées (29 %), nausées (26 %), œdème (25 %), hyperglycémie (16 %), pneumonite (14 %)
Gefitinib	Iressa	EGFR	Éruptions cutanées (65-75 %), diarrhées (45-55 %), stomatite (13-25 %), périonyxis (13-20 %)
Ibrutinib	Imbruvica	Bruton	Lymphocytose (70 %), diarrhées (48 %), arthralgies (30 %), myélosuppression (25 %), saignements (25 %), éruptions cutanées (25 %)
Idelalisib	Zydelig	PI3K	Myélosuppression (60 %), ↑ AST/ALT (50 %), diarrhées / colite grave (20-50 %), fièvre (30 %), dyspnée (29 %), éruptions cutanées (21 %)
Imatinib	Gleevec	BCR-ABL	Œdème (62 %), arthralgies (50 %), diarrhées (45 %), éruptions cutanées (40 %), infections et myélosuppression (31 %)
Ixazomib	Ninlaro	Protéasome 20S	Diarrhées ou constipation (34-42 %), myélosuppression (30 %), neuropathies périphériques (28 %), nausées (26 %)
Lapatinib	Tykerb	HER2	Diarrhées (65 %), éruptions cutanées (43 %), mucosite (14 %), toxicité cardiaque (3%)
Lenalidomide	Revlimid	IMiD	Diarrhées ou constipation (40 %), éruptions cutanées (22 %), œdème (27 %), myélosuppression (25 %), arthralgies (34 %)
Lenvatinib	Lenvima	VEGFR 1,2,3	Hypertension (73 %), diarrhées (67 %), perte de poids (51 %), nausées et vomissements (37-47 %), mucosite (41 %), syndrome mains-pieds (32 %)
Midostaurin	Rydapt	FLT3	Myélosuppression (84 %), ↑ AST/ALT (84 %) nausées légères (83 %), mucosite (22 %), arthralgies (22 %), hypertension (8 %)
Nilotinib	Tasigna	BCR-ABL	Nausées (30 %), éruptions cutanées (30 %), douleurs (8-25 %), céphalées (16 %), hyperglycémie (6 %)
Olaparib	Lynparza	PARP	Nausées (71 %), vomissements (35 %), perte d'appétit (21 %), douleur abdominale (25 %), arthralgies (18 %)
Osimertinib	Tagrisso	EGFR	Diarrhées (42 %), éruptions cutanées (41 %), prurit (14 %), périonyxis (25 %), nausées (17 %), stomatite (12 %)
Palbociclib	Ibrance	CDK 4/6	Neutropénie (75 %), nausées (25 %), mucosite (25 %), diarrhées (21 %), éruptions cutanées (17 %), céphalées (21 %)
Pazopanib	Votrient	VEGFR, PDGFR α/β, c-kit	Diarrhées (50 %), hypertension (40 %), nausées et vomissements (26 %), arthralgies (23 %), stomatite (10 %), éruptions cutanées (10 %)
Pomalidomide	Pomalyst	IMiD	Myélosuppression (55 %), constipation ou diarrhées (19 %), éruptions cutanées (7 %), neuropathies périphériques (11 %)
Ponatinib	Iclusig	BCR-ABL	Myélosuppression (48 %), éruptions cutanées (35 %), hypertension (26 %), douleurs abdominales (23 %), toxicité cardiaque (8 %)
Regorafenib	Stivarga	TKI multiples	Syndrome mains-pieds (47 %), diarrhées (43 %), hypertension (30 %), éruptions cutanées (26 %)
Ruxolitinib	Jakavi	JAK 1/2	Myélosuppression, infection et saignements (83 %), ↑ AST/ALT (28 %), céphalées (16 %)
Sorafenib	Nexavar	TKI multiples	Diarrhées (40-55 %), éruptions cutanées (40 %), syndrome mains-pieds (30 %), hypertension (20 %), saignements (15 %)
Sunitinib	Sutent	VEGFR, PDGFR α/β, c-kit	Diarrhées (40 %), stomatite (30-70 %), éruptions cutanées (20 %), hypertension (30 %), syndrome mains-pieds (30 %), saignements (28 %)
Thalidomide	Thalidomid	IMiD	Constipation (23 %), myélosuppression (44 %), neuropathies (19 %), somnolence (23 %)
Tramétinib	Mekinist	MEK	Réactions cutanées (92 %), diarrhées (44 %) œdème (29 %), hypertension (17 %), paronychie (11 %)
Vandetanib	Caprelsa	TKI multiples	Diarrhées (56 %), éruptions cutanées (45 %), nausées (33 %), hypertension (32 %), toxicité rénale (17 %)
Vemurafenib	Zelboraf	BRAF	Arthralgies (53 %), éruptions cutanées (37 %), nausées et vomissements (27 %), diarrhées (28 %)
Venetoclax	Venclexta	BCL2	Myélosuppression (43 %), diarrhées (29 %), nausées (29 %), arthralgies (10 %), syndrome de lyse tumorale (6 %)
Vismodegib	Erivedge	Hedgehog	Spasmes musculaires (70 %), alopecie (60 %), perte de poids et d'appétit (45 %), nausées (30 %), arthralgies (15 %)

* Inspiré du site Web du GEOQ, BCCA et CCO (voir tableau III pour plus de détails). Les effets indésirables les plus fréquents ont été énumérés à titre informatif. Le lecteur devrait consulter la monographie ou d'autres références pour obtenir plus d'informations sur d'autres effets indésirables.

manque de connaissances en oncologie chez les professionnels de la santé peut contribuer au risque d'erreur médicamenteuse.

Le pharmacien communautaire doit faire partie intégrante de l'équipe interdisciplinaire en oncologie afin d'accroître la qualité des soins aux personnes atteintes de cancer. Pour ce faire, il doit non seulement acquérir une compétence clinique en oncologie, mais aussi comprendre la structure organisationnelle du réseau de sa région afin de permettre cette interdisciplinarité.

Rôles des différents intervenants en contexte de soins oncologiques

La surveillance et la prise en charge de la thérapie médicamenteuse sont au cœur de la pratique du pharmacien⁴. Le nombre grandissant de thérapies oncologiques orales a provoqué le transfert de patients jadis pris en charge par l'hôpital vers le milieu communautaire. Ce virage ambulatoire a eu pour effet de modifier le rôle des intervenants impliqués en plus d'imposer des responsabilités au patient face à sa thérapie. En raison de la rapidité avec laquelle cela s'est produit, les rôles de ces intervenants n'ont jamais été clairement définis. On pourrait croire à tort que la surveillance des thérapies oncologiques orales relève de l'équipe hospitalière comme dans le cas des thérapies oncologiques intraveineuses. L'article 36 du Code de déontologie des pharmaciens indique que le pharmacien qui fournit des services pharmaceutiques a l'obligation légale de la surveillance de la thérapie, à moins de s'être assuré qu'un collègue pharmacien ou un autre professionnel l'ait pris en charge⁵. L'infirmière pivot et le pharmacien d'établissement en oncologie peuvent parfois être impliqués dans la surveillance de la thérapie, mais la pratique varie grandement d'une région administrative et d'un centre hospitalier à l'autre au Québec. Ainsi, les professionnels impliqués doivent collaborer étroitement afin de s'assurer que la surveillance est réalisée adéquatement et ainsi éviter tout bris dans la continuité des soins. Quoi qu'il en soit, le pharmacien communautaire reste le professionnel le mieux placé pour assurer la surveillance globale de la thérapie et peut donc être tenu responsable, même si d'autres pharmaciens sont impliqués dans le processus.

Rôle de l'infirmière pivot en oncologie (IPO)

Depuis leur instauration en 1998, les IPO accompagnent les patients et leurs proches dans leur lutte contre le cancer de plusieurs façons⁶. Elles peuvent évaluer leurs besoins psychosociaux, favoriser l'accessibilité aux ressources humaines et matérielles disponibles, coordonner les soins et services, compléter l'enseignement en lien avec la maladie et les principaux effets indésirables des traitements oraux et intraveineux. Cependant, leur expertise varie en fonction des sous-spécialités oncologiques de leur milieu de pra-

III Principales références en oncologie

Description	Outils disponibles	Avantages/inconvénients
Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ) www.geoq.com		
Organisme à but non lucratif qui promeut la communication et la coopération entre les différents professionnels impliqués dans toutes les sphères de la cancérologie ainsi que certaines conditions hématologiques associées.	■ Guide d'administration des médicaments ■ Plans de transfert ■ Algorithmes de traitement de l'INESSS ■ Guides pour traitements de soutien (OnCible, CEPO, ...) ■ Essais cliniques ■ Visioconférences ■ Feuilletts pour les patients	Avantages : ■ Basé sur les pratiques au Québec ■ Beaucoup d'outils et de guides disponibles Inconvénients : ■ Mises à jour moins fréquentes que d'autres sources spécialisées en oncologie ■ Création d'un compte nécessaire
Cancer Care Ontario www.cancercareontario.ca		
Conseiller principal du gouvernement ontarien en matière de soins de cancérologie.	■ Informations générales sur différents cancers et types de traitements ■ Guides d'administration ■ Feuilletts infos pour les patients ■ Algorithmes pour la gestion des effets indésirables	Avantages : ■ Site accessible au grand public. ■ Information en anglais et en français bien vulgarisée ■ Mise à jour plus rapide que le GEOQ Inconvénients : ■ Basé sur la pratique ontarienne
BC Cancer Agency www.bccancer.bc.ca		
BC Cancer planifie, coordonne et évalue la prise en charge du cancer avec les autorités de la santé de la Colombie-Britannique.	■ Informations complémentaires au GEOQ ■ Fiches d'informations très complètes	Avantages : ■ Feuilletts infos patients disponibles en anglais, chinois et punjabi. ■ Mise à jour plus rapides que le GEOQ Inconvénients : ■ Site en anglais seulement
On Cible/On Target GEOQ, Vigilance ou en format PDF directement sur le site de CAPHO		
Guide sur la prévention et la prise en charge des effets indésirables fréquents des traitements ciblés en oncologie.	■ Gestion des effets indésirables des antinéoplasiques oraux, séparés par classe de médicament ■ Information sur la pharmacologie de chaque classe de médicament	Avantages : ■ Directives claires quant à la prise en charge des effets indésirables ■ Guide facile à utiliser ■ Information concise et pertinente ■ Disponible en français et en anglais
Chemocare www.chemocare.com		
Site Internet proposant des informations sur les traitements de chimiothérapie, effets indésirables et qualité de vie des patients	■ Informations sur les traitements ■ Information sur la prise en charge des effets indésirables ■ Information sur la nutrition ■ Témoignages de survivants ■ Vidéos éducatives ■ Informations supplémentaires sur les différentes médecines alternatives	Avantages : ■ Information bien vulgarisées. ■ Information disponible en anglais et en espagnol. ■ Recherche des protocoles par acronyme et par médicament Inconvénients : ■ Information non disponible en français ■ Référence américaine, peut déroger de la pratique au Québec

tique et du nombre de patients traités à leur centre hospitalier. En général, les IPO ne suivent pas tous les patients atteints d'un cancer et l'attribution de cette ressource à un patient peut dépendre de plusieurs facteurs (centre hospitalier, site tumoral, traitements antérieurs, comorbidités, âge, absence d'un réseau de soutien, etc.).

Rôle du pharmacien hospitalier en oncologie

Au Québec, le rôle du pharmacien hospitalier en oncologie dans le suivi des thérapies orales varie selon les milieux de pratique. Notre province a adopté un modèle décentralisé où la distribution des médicaments antinéoplasiques oraux relève presque exclusivement des pharmacies communautaires. En comparaison, la distribution en Alberta et en Saskatchewan est assurée par des pharmaciens œuvrant au sein d'organismes provinciaux dédiés au traitement du cancer, possédant une formation en oncologie et dont la pratique est axée sur ce domaine⁵. En Ontario, les patients peuvent se procurer les antinéoplasiques oraux, l'hormonothérapie et les thérapies de soutien de trois façons : soit par le biais des pharmacies d'officine situées à l'extérieur (88 %) ou à l'intérieur (4 %) de l'hôpital, ou par le biais de pharmacies spécialisées en oncologie (8 %)^{7,8}.

Les pharmaciens d'établissement ont dû se questionner quant à leur rôle dans la prise en charge de ces traitements. Le manque de ressources humaines et financières en milieu hospitalier fait en sorte que ceux-ci ne peuvent que rarement assurer un suivi pour les patients en externe. Certains centres font une prise en charge initiale des patients débutant une thérapie oncologique orale en analysant les interactions au dossier, en prodiguant un conseil, en s'assurant de la couverture par les assurances et en remettant une ordonnance complète incluant les thérapies de soutien, alors que d'autres ne sont pas impliqués systématiquement dans ce processus. Cette situation sera peut-être appelée à changer puisque dans son rapport intitulé *Recommandations sur le rôle du pharmacien en oncologie dans les établissements de santé*, daté de 2016, le Comité de l'évolution de la pratique des soins pharmaceutiques (CEPSP) de la Direction québécoise du cancer (DQC) recommande que le pharmacien d'hôpital en oncologie rencontre tout patient avant la première dispensation d'une thérapie anticancéreuse administrée par voie orale⁹.

Afin de soutenir leurs collègues en officine, les pharmaciens d'hôpitaux ont participé à la création d'outils de suivi (par ex., Guide ONCible), à la mise à jour du site Internet du Groupe étude en oncologie du Québec (GEOQ) et au développement de formations continues (voir **tableau III**). À cet effet, le CEPSP a créé des ordonnances préimprimées et des plans de transfert à l'intention des pharmaciens du milieu communautaire, lesquels sont disponibles sur le site web du GEOQ (<http://www.geoq.ca>).



Cas clinique 2/4

La patiente vous informe qu'elle avait rencontré un oncologue, un pharmacien du département d'oncologie et une IPO lors de son dernier rendez-vous. Vous demandez leurs coordonnées afin de les documenter au dossier patient. Pour ce qui est du remboursement, après avoir effectué un test en ligne, vous constatez que le traitement est couvert par son assurance, et que la patiente a une coassurance équivalente à 20 % du prix total à payer. Il s'agit d'un montant important pour Mme Vaillancourt, qui peine à joindre les deux bouts. L'IPO affirme avoir complété les démarches nécessaires pour obtenir de l'aide financière. Son médecin lui a mentionné qu'elle devra faire des prises de sang aux deux semaines pour le palbociclib. Elle vous demande si c'est parce que son traitement est « fort » qu'il est nécessaire d'avoir un suivi aussi serré. Que lui répondez-vous afin de la rassurer ?

[info/](#)). Le plan de transfert permet de connaître quelles étapes ont pu être complétées avant que le patient ne se présente à votre pharmacie, en plus de donner les coordonnées des personnes à joindre, de dresser la liste des principaux effets indésirables et des éléments de suivi importants.

Rôle du pharmacien communautaire

Tel que mentionné précédemment, le pharmacien communautaire exécutant la prescription doit prendre en charge le patient dans son ensemble. Une unique validation de l'ordonnance ne répond que partiellement à son obligation professionnelle. Celle-ci se doit d'être accompagnée d'une démarche visant à évaluer et à surveiller la thérapie médicamenteuse^{9,10}.

Étant donné la complexité entourant la surveillance médicamenteuse des thérapies antinéoplasiques, l'Association canadienne des agences provinciales du cancer (ACAPC) et la Canadian Association of Pharmacy in Oncology (CAPHO) recommandent que les ordonnances soient d'abord analysées par un pharmacien avec une expertise en oncologie⁵. Ce rôle pourrait aussi bien être rempli par un pharmacien d'établissement que par un pharmacien communautaire ayant une pratique ou un intérêt orienté vers l'oncologie.

Établissement du plan de surveillance

1. Procéder à la collecte de données

Connaître le contexte du patient

Il est important pour le pharmacien de recueillir certaines informations propres à la validation des ordonnances d'antineoplasiques oraux. Le poids et la taille sont des

L'ordonnance est-elle valide ?

- Identifier le patient par deux méthodes différentes
- Vérifier l'ordonnance du point de vue légal

Est-ce que le médicament est indiqué ?

- Valider l'indication
- Valider le choix de traitement basé sur les données probantes
- S'assurer que tous les médicaments concernés par le protocole sont prescrits
- Vérifier si présence de contre-indications au protocole prescrit
- Vérifier si le traitement est accessible au patient (par ex., assurances)

Est-ce la bonne posologie ?

- Valider le cycle en fonction du protocole
- Vérifier que l'intervalle entre les cycles est approprié
- Valider la dose et la voie d'administration selon le protocole
- Identifier s'il y a des ajustements de dose nécessaires en fonction des résultats de laboratoire

Le patient a-t-il besoin d'une thérapie de soutien ?

- S'assurer que toutes les thérapies de soutien nécessaires selon le protocole sont prescrites

Y a-t-il des interactions ?

- Vérifier s'il y a des interactions entre les médicaments anticancéreux et les autres médicaments, l'alimentation ou les habitudes de vie

Ai-je oublié quelque chose ?

- Faire une double vérification par un autre pharmacien lorsque possible

Ai-je des interventions à faire ?

- Faire les interventions auprès du prescripteur en un seul appel, si jugé appropriées

informations essentielles surtout si des médicaments dont la dose est calculée en fonction du poids ou de la surface corporelle doivent être servis. Une revue des habitudes de vie, notamment l'utilisation de la cigarette et de substances illicites permettra d'identifier les patients pouvant bénéficier d'un arrêt tabagique et ceux prenant de la marijuana pour des raisons médicales. Le tabagisme a été associé à plus de 15 types de cancers et peut compromettre les effets du traitement en plus d'augmenter le risque

de récurrence, et de diminuer la survie et la qualité de vie du patient¹¹. Pour les patients avec un cancer ORL ou un cancer digestif haut, le pharmacien devrait se renseigner sur leur capacité de déglutition et la présence d'un tube nasogastrique (TNG), d'une gastrostomie ou d'une jéjunostomie afin d'identifier la forme pharmaceutique la plus optimale.

Il est aussi important de connaître l'historique des traitements du patient, le type et le stade du cancer, l'effet thérapeutique désiré (curatif ou palliatif) et si le traitement précède ou suit d'autres modalités de traitements comme la chirurgie, la radiothérapie ou une autre intervention (par ex., greffe de moelle osseuse). Ces informations permettront au pharmacien d'adapter le conseil et les suivis en conséquence. Par exemple, la gestion des effets indésirables comme la neutropénie ne sera pas nécessairement la même pour un traitement à visée palliative (réduction de la dose de l'anticancéreux) que pour celui à visée curative (ajout du filgrastim). Ces données peuvent être disponibles sur les ordonnances préimprimées, de plus en plus utilisées, ou obtenues lors d'une entrevue avec le patient ou un proche. Lorsque disponibles dans le Dossier santé Québec (DSQ), le rapport de pathologie peut être utile pour confirmer la présence d'un statut mutationnel si besoin.

Un autre outil intéressant est le passeport en oncologie, un carnet offert aux personnes qui reçoivent des traitements contre le cancer. Il contient des renseignements généraux comme des numéros de téléphone d'urgence, la liste des personnes-ressources, le calendrier des suivis, le plan de traitement et les résultats de certaines prises de sang. En plus de servir d'aide-mémoire, il favorise une participation active du patient à son plan de traitement. Les pharmaciens auraient avantage à s'en servir pour y inscrire certaines informations pertinentes au traitement comme les doses et les dates de début des cycles. Le passeport en oncologie peut être consulté et commandé sur le site Web du ministère de la Santé et des Services sociaux (<http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000469/>).

La communication : un enjeu fondamental

Le travail interdisciplinaire et intradisciplinaire est indispensable en raison des particularités propres aux traitements antinéoplasiques. Afin d'optimiser les soins prodigués, une bonne communication est nécessaire entre les pharmaciens provenant des différents milieux et les autres intervenants tels que l'IPO, l'oncologue, le médecin de famille ou tout autre professionnel impliqué. L'équipe hospitalière traitante devrait être avisée lorsqu'il y a un changement important dans le dossier du patient. Par exemple, la prescription d'un antibiotique par le médecin de famille peut mener

l'oncologue à suspendre temporairement la thérapie antinéoplasique si l'infection est importante ou si le patient est neutropénique.

Le pharmacien communautaire doit également travailler de pair avec les assureurs, les programmes de soutien aux patients, les compagnies pharmaceutiques et les grossistes pour assurer l'accessibilité aux médicaments. Un suivi rigoureux auprès de ces intervenants est essentiel pour éviter les délais dans le traitement.

2. Validation du traitement et interventions appropriées

Validation de l'ordonnance

Un aide-mémoire visuel sous forme de liste de vérification est proposé pour faciliter la prise en charge du dossier (*voir tableau IV*). Il est recommandé de reprendre toutes ces étapes à chaque renouvellement pour assurer la sécurité et l'efficacité du traitement⁵.

Les ordonnances verbales devraient être limitées, si possible, étant donné la complexité des traitements. L'ACAPC recommande de privilégier l'émission d'une prescription préimprimée non renouvelable afin de diminuer le risque d'erreur et de favoriser un suivi régulier du patient par son oncologue⁵. Toutefois, cette recommandation doit être adaptée à la situation du patient et à la pratique médicale courante. En effet, l'utilisation d'une ordonnance renouvelable contenant les critères requis pour débiter les cycles suivants peut être tout aussi sécuritaire et d'autant plus pertinente considérant qu'il peut être impossible pour le médecin de voir le patient avant chaque cycle.

Du côté du pharmacien, le service d'un cycle/mois à la fois est hautement recommandé pour des raisons de sécurité et pour des raisons socioéconomiques afin d'éviter des coûts en cas d'arrêt ou de modification de la thérapie⁵.

Indication du médicament

Le pharmacien doit s'assurer que le traitement prescrit est une option adéquate en fonction du diagnostic des lignes de traitement antérieures, de la présence du statut mutationnel le cas échéant, des données probantes disponibles, de l'état général du patient et de ses préférences. Les différentes lignes de traitement peuvent être influencées en fonction de critères établis par les assureurs, basés sur les études pivots et pharmacoéconomiques disponibles. Le pharmacien doit s'assurer s'il y a lieu que tous les médicaments du protocole devant être coadministrés avec l'antineoplasique sont prescrits (par ex., corticostéroïde, traitement antihormonal, prophylaxie, etc.). Dans le cas d'une médication inconnue du pharmacien ou donnée hors indication, l'infor-

Conseils aux patients

Points clés

- Parler de l'indication
- Discuter de l'effet attendu et délai d'action
- Expliquer la posologie
- Expliquer les effets indésirables possibles en insistant sur les signaux d'alarme (comme la prise en charge de la fièvre). Dire au patient quand il doit consulter. S'assurer que le patient possède un thermomètre fonctionnel.
- Aborder la gestion des doses oubliées
- Aborder les principales interactions et contre-indications alimentaires
- Expliquer la conservation et les mesures à prendre pour la manipulation du médicament par le patient ou ses proches
- Donner des trucs pour favoriser l'adhésion (alarme, calendrier sur mesure, pilulier...)
- Remettre un feuillet d'information au patient
- Planifier le prochain suivi avec le patient (souvent 1-2 semaines après le début du traitement puis avant chaque renouvellement) et définir le mode qui vous convient (téléphone, rendez-vous à la pharmacie, ...)
- Vérifier la compréhension du patient et répondre à ses questions

mation devrait être contre-vérifiée à l'aide de deux références scientifiques différentes (voir **tableau III**)⁹.

Posologie

La notion de cycle est importante afin de savoir où se situe le patient dans son traitement. Les médicaments pris en continu ont généralement un cycle de 30 jours qui coïncide souvent au format des fabricants, alors que ceux ponctués d'une période d'arrêt peuvent avoir un cycle entre 21 et 42 jours (par ex., 14 jours de traitement suivis de sept jours d'arrêt). La date exacte du début de cycle doit être documentée au dossier et non seulement la date d'exécution de l'ordonnance. Cela permet au pharmacien d'assurer un meilleur suivi et de déterminer entre autres s'il existe un lien de causalité entre un effet indésirable et la prise d'un médicament.

Lors du renouvellement, il faut s'assurer que les intervalles entre les cycles sont respectés. Un cycle débuté trop tôt pourrait augmenter le risque d'effets indésirables. Si cette situation se présente, le pharmacien doit documenter la raison de la reprise hâtive (par ex., interruption du traitement lors du cycle précédent). Si au contraire le patient renouvelle tardivement sa thérapie, il faut alors établir la raison du délai (problème d'adhésion, retard imposé par l'équipe traitante en raison d'une intolérance, etc.) et documenter au dossier.

Suivi et surveillance de la thérapie

Points clés

- Questionner le patient sur son dernier rendez-vous médical
- Questionner le patient sur l'augmentation, la stabilisation ou la diminution des symptômes préexistants
- Questionner le patient sur les effets indésirables les plus communs de la thérapie
- Vérifier les résultats de laboratoire minimalement avant chaque renouvellement (planifier le suivi en fonction du traitement), contacter l'équipe traitante au besoin
- Vérifier l'observance du patient à chaque renouvellement (quantité de médicament qu'il lui reste, respect du calendrier/dates du cycle)
- Déterminer si le patient a besoin d'outils supplémentaires pour l'aider dans la prise de son médicament
- Déterminer les prochains suivis avec le patient selon le traitement reçu et le jugement professionnel

Concernant la dose prescrite, celle-ci peut être exprimée de multiples façons : selon le poids du patient (par ex., mg/kg), selon sa surface corporelle (par ex., mg/m²) ou en dose fixe. Le calcul de la surface corporelle avec la formule de Dubois (Surface corporelle = $0,007184 \times \text{Taille}(\text{cm})^{0,725} \times \text{Poids}(\text{kg})^{0,425}$; calculateur disponible au <https://www.merckmanuals.com/medical-calculators/BodySurfaceArea-fr.htm>), habituellement utilisée au Québec, est nécessaire pour les thérapies cytotoxiques (témzolomide, capécitabine, etc.). Il est important d'utiliser le poids réel du patient et de s'assurer que le poids utilisé dans le calcul est récent (maximum trois mois), et ce, même pour les patients obèses^{12,13}. Pour les personnes amputées, un pourcentage de la surface corporelle correspondant à la partie du corps amputée doit être déduit du calcul. Un plafonnement des doses peut être voulu par le médecin selon les paramètres cliniques du patient (par ex., un patient obèse avec IMC > 40 dans un contexte palliatif) et les résultats de laboratoire. Il n'est pas rare que des doses réduites soient prescrites à des personnes âgées frêles dans le but de limiter la toxicité par exemple. Pour les thérapies ciblées orales, la dose est généralement fixe et peut varier selon l'indication (voir **tableau 1**). Il est donc de la responsabilité du pharmacien de confirmer qu'il s'agit bien de la dose désirée par le médecin et de documenter le cas échéant.

Validation des laboratoires

Lors du début du traitement et à chaque renouvellement, le pharmacien communautaire doit vérifier les plus récentes valeurs de laboratoire de la formule sanguine complète et des valeurs biochimiques (créatinine, électrolytes, bilan hépatique, etc.) dis-

ponibles dans le DSQ. Si les résultats ne respectent pas les critères établis pour le service du médicament selon le protocole reçu, une intervention doit être faite auprès de l'équipe traitante. L'oncologue pourra alors décider de réduire la dose, de reporter le traitement, ou pourra confirmer la poursuite du traitement tel quel malgré les résultats. Notez que dans le cas de certains cancers hématologiques comme la leucémie lymphoïde chronique, le syndrome myélodysplasique, ou le myélome multiple, une anémie, une neutropénie ou une thrombocytopénie peuvent être secondaires à l'infiltration de la maladie au niveau de la moelle osseuse. Cette condition serait présente, normalement, avant le début des traitements. Dans le cas des patients stables et qui tolèrent bien le traitement après quelques mois, l'oncologue pourrait décider d'espacer la fréquence des analyses sanguines.

La détection du virus de l'hépatite B (VHB) peut être ajoutée au bilan de base au moment d'amorcer une nouvelle thérapie (soit HBsAg, anti-HBc et anti-HBs). Bien que les recommandations diffèrent, le risque de réactivation du VHB avec les thérapies orales demeure mal défini. À cet effet, Santé Canada et l'Agence européenne des médicaments (EMA) ont publié des avis sur le risque de réactivation de l'hépatite B avec les inhibiteurs BCR-ABL et de la tyrosine kinase de Bruton¹⁴⁻¹⁶. D'autres cas de réactivation ont été rapportés avec le ruxolitinib et l'évérolimus^{17,18}. La vérification des sérologies du VHB avant le début de traitement peut permettre de prévenir une insuffisance hépatique sévère en plus d'éliminer un diagnostic différentiel en cas d'élévation des enzymes hépatiques.

Thérapies de soutien

Le patient pourrait bénéficier de thérapies de soutien pour prévenir l'apparition ou diminuer l'intensité d'effets indésirables (*voir tableau II* pour les effets indésirables les plus fréquents). Certains outils spécialisés tels que le guide *Prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie chez l'adulte*, le guide ONCible et les ordonnances préimprimées du CEPSP peuvent être consultés pour déterminer les thérapies de soutien essentielles qui devraient être utilisées en complément au traitement^{19,20}.

Interactions

Compte tenu du fait que plusieurs thérapies orales en oncologie sont éliminées par les enzymes de phase I et/ou II, le risque d'interactions est élevé entre celles-ci et les médicaments concomitants du patient, mais aussi avec certains aliments et la fumée de cigarette. La vigilance est donc de mise.

V Liste des équipements de protection individuelle (EPI) recommandés par l'ASSTSAS et l'OPQ^{32,34,37}

Étapes du circuit du médicament	Gants* Norme ASTM D-6978-05	Blouse	Masque N-95
Déballage/Nettoyage	✓ Per os/topique : 1 paire Injectable : 2 paires	✓	✓
Entreposage	✓ 1 paire	✓	✓
Décompte de forme orale solide	✓ 1 paire	✓	
Gestion des déchets	✓ 1 paire	✓	

* Changer les paires de gants toutes les 30 minutes, ou plus rapidement en cas de contamination, de déversement ou de rupture d'un contenant de solution orale.

Remboursement du médicament

Les thérapies orales en oncologie sont souvent très onéreuses et peuvent nécessiter qu'une demande d'autorisation soit faite auprès du tiers payeur afin d'assurer le remboursement. Le pharmacien communautaire sera appelé à communiquer régulièrement avec les compagnies d'assurances privées ou la RAMQ, et les programmes de soutien des compagnies qui offrent parfois de l'aide financière aux patients. Il sera essentiel d'être à l'aise avec le processus de réclamations manuelles ou de réclamations fractionnées, sachant que certaines compagnies d'assurances privées n'acceptent pas les réclamations électroniques directes lorsque le coût du médicament dépasse un certain montant, qui est pour la plupart d'entre elles fixé à 9999,99 \$.

Particularités de distribution

Un patient sous traitement oncologique peut être amené à être hospitalisé plus fréquemment. Au moment de l'admission du patient en établissement de santé, le centre est tenu de fournir tous les traitements requis au point de vue médical pour la durée de l'hospitalisation²¹. Bien que le recours à la médication personnelle du patient soit découragé, il peut être autorisé temporairement jusqu'à ce que le département de pharmacie se procure la thérapie oncologique du patient, et ce, dans un délai raisonnable. Si la thérapie n'est pas au formulaire de l'hôpital, le médecin est tenu de présenter une demande de nécessité médicale particulière au comité de pharmacologie²².

La circulaire du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) est en révision actuellement, mais pour l'instant, celle-ci oblige l'hôpital à fournir pour un patient en externe tout traitement oral donné, sur une base continue ou cyclique, en concomitance avec une thérapie intraveineuse administrée à l'hôpital²³. Dans de rares cas, des patients avec une assurance privée pourraient recevoir un traitement intraveineux non approuvé par l'INESSS dans une clinique de perfusion privée. Si une thérapie orale est donnée de façon conjointe, le coût doit alors être assuré par le patient et son assurance privée.

Certains médicaments en oncologie ont une distribution restreinte comme exigée par Santé Canada. Seuls les prescripteurs et pharmaciens autorisés par le programme de distribution peuvent prescrire et servir ces produits si les patients inscrits répondent aux critères d'admissibilité. La thalidomide, le lénalidomide, le pomalidomide, le venetoclax, le vandetanib et le vismodegib font partie de cette liste. On peut alors contacter directement le programme de soutien aux patients qui vous dirigera vers une pharmacie certifiée par le programme. Les pharmacies certifiées sont régies par des exigences sévères pour assurer la sécurité de l'utilisation de ces médicaments.

3. Fournir l'information pertinente

Lors du conseil initial, le pharmacien doit compter environ 25 à 30 minutes avec le patient afin de traiter de tous les éléments essentiels qui sont présentés dans les « **Conseils aux patients**  » et dans le « **Suivi et surveillance de la thérapie**  »⁴. Si le patient a déjà reçu de l'information du pharmacien d'établissement ou d'un autre intervenant, un second enseignement permettra une meilleure rétention de l'information. Pour favoriser l'adhésion au traitement, le pharmacien peut proposer d'ajouter une alarme dans le cellulaire, l'utilisation d'une application mobile (par ex., Pill reminder, MyMedSchedule, etc.), d'offrir le service de pilulier si besoin ou de remettre un calendrier si le médicament est administré de façon cyclique²⁴. La manipulation sécuritaire des médicaments doit aussi être abordée. Les feuillets patients disponibles sur le site du GEOQ peuvent être remis au patient.

4. Vérifier l'impact de la thérapie médicamenteuse

Efficacité

L'évaluation de l'efficacité des thérapies oncologiques est parfois ardue, car cela repose à la fois sur les symptômes de la maladie, l'examen clinique, l'imagerie radiologique et, s'il y a lieu, les marqueurs tumoraux. Le pharmacien peut questionner le patient sur les différents résultats d'examen suivant les visites médicales, et sur l'amélioration,



Cas clinique 3/4

Vous rassurez la patiente en l'informant que le suivi aux deux semaines est le suivi recommandé lors des deux premiers cycles afin de détecter la neutropénie liée au palbociclib. Par la suite, le suivi des laboratoires se fera au début de chaque cycle seulement. Quinze jours plus tard, vous vérifiez au DSQ le bilan sanguin prévu, et vous remarquez que la patiente souffre d'une neutropénie de grade 3 (neutrophiles absolus = $0,8 \times 10^9/L$). Que faites-vous ?

la stabilisation ou la diminution de ses symptômes. Certains patients peuvent rapporter une fluctuation d'un symptôme, par exemple la douleur ou la dyspnée, sans qu'il y ait une progression à l'imagerie radiologique. Pour certains cancers, il est possible d'évaluer l'efficacité par le biais des laboratoires. Par exemple, pour un patient atteint d'un myélome multiple sous lénalidomide et dexaméthasone, il est possible de suivre la valeur des dosages des chaînes légères et des immunoglobulines sériques sécrétées par les plasmocytes au niveau de la moelle osseuse.

Sécurité

Nous suggérons de questionner d'emblée le patient spécifiquement sur les effets indésirables les plus communs à la thérapie reçue lors du premier suivi prévu. Un suivi proactif permet d'intercepter ces effets avant qu'ils ne deviennent plus graves (grades III/IV). La périodicité et la méthode du suivi sont à déterminer selon le jugement professionnel et en fonction du traitement. Cependant, un suivi est suggéré dans les deux premières semaines de traitement ainsi qu'aux renouvellements. De nombreuses références sont disponibles pour aider le pharmacien lors de la prise en charge d'un effet indésirable (voir **tableau III**).

À l'avenir, des approches novatrices pourraient aider le pharmacien dans le suivi des thérapies orales en oncologie. Une étude ontarienne randomisée de 766 patients a évalué l'impact d'un questionnaire électronique portant sur 12 symptômes fréquents, envoyé systématiquement lors des visites et entre les visites médicales aux patients atteints d'un cancer métastatique. Un rapport des symptômes était généré à chaque visite pour l'oncologue et une alerte par courriel était envoyée à l'infirmière praticienne lorsque les patients signalaient un symptôme grave ou qui s'aggrave. Dans 77 % des cas, les infirmières sont intervenues après la réception des alertes en prodiguant des conseils sur la prise en charge des effets indésirables, en ajoutant des thérapies de soutien, en ajustant les doses de chimiothérapie ou en référant au besoin. Comparativement au suivi standard où le patient pouvait appeler l'équipe traitante en tout temps, l'autodéclaration des symptômes a permis de diminuer les consulta-



Cas clinique 4/4

Vous appelez la patiente afin de lui faire part de votre suivi et lui mentionnez qu'elle peut terminer le cycle en cours. Vous lui rappelez les mesures à prendre pour éviter de contracter des infections lors d'un état neutropénique, et l'avisez qu'elle doit aller faire un autre contrôle sanguin dans sept jours, au jour 22. Par la suite, vous avisez l'IPO de vos interventions. Au jour 22, vous vérifiez la formule sanguine au DSQ, et constatez que la neutropénie s'est améliorée à un grade 2 (neutrophiles absolus = $1,1 \times 10^9/L$). La patiente devrait donc pouvoir poursuivre avec son 2^e cycle à la même dose.

tions à l'urgence (34 % vs 41 %, $p = 0,02$) en plus d'augmenter la durée moyenne sous chimiothérapie (8,2 vs 6,3 mois; $p = 0,002$)²⁵. Après un suivi médian de sept ans, l'autodéclaration électronique a permis d'augmenter significativement la survie médiane de cinq mois (31,2 vs 26,0 mois; $p = 0,03$)²⁶. Ces résultats sont inspirants et montrent que le patient peut grandement bénéficier d'un suivi étroit de la part d'un professionnel.

Récemment, l'OPQ a mandaté Vigilance Santé au projet d'établir des critères permettant d'estimer le niveau d'intensité des services pharmaceutiques requis pour un profil de patient. Cela permettra de cibler rapidement les profils plus complexes nécessitant davantage d'interventions, et ainsi de faire une meilleure planification du travail du pharmacien²⁷.

Observance

L'observance au traitement est toujours un élément de suivi important, mais particulièrement avec certaines classes de médicaments oncologiques comme les inhibiteurs BCR-ABL utilisés dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC). Deux études prospectives ont rapporté qu'une adhérence sous-optimale à l'imatinib ($\leq 85\%$ ou $\leq 90\%$) a un impact direct sur la diminution significative de l'atteinte d'une réponse moléculaire majeure, un jalon d'efficacité thérapeutique nécessaire dans le suivi de cette maladie^{28,29}. À titre d'exemple, dans une de ces études conduite auprès de 87 patients, 93,7 % d'entre eux ont obtenu une réponse moléculaire majeure à 6 ans en ayant une adhérence au traitement supérieure à 90 %, comparativement à 13,9 % des patients ayant une adhérence $\leq 90\%$ ($p < 0,001$)²⁸. À long terme, il a été rapporté que 40-45 % des patients ont arrêté l'imatinib pour diverses raisons^{30,31}. L'intervention du pharmacien peut donc avoir un impact important sur l'issue du traitement. Les « **Conseils aux patients** » et le « **Suivi et surveillance de la thérapie** » résument les points importants du suivi des thérapies antinéoplasiques orales.

5. Consigner l'information au dossier

Toute communication avec le patient doit être documentée dans le dossier-patient afin de faciliter la continuité des soins. Idéalement, la documentation (collecte de données effectuée ou à effectuer, références consultées, etc.) devrait être standardisée afin de faciliter la compréhension de l'histoire du patient. Si le patient prend des traitements servis par l'hôpital ou une pharmacie d'expertise, il est essentiel que ces derniers soient mis en référence au dossier afin de pouvoir analyser toutes les interactions possibles advenant le cas de l'ajout de nouveaux médicaments.

Circuit du médicament en oncologie

La distribution des antinéoplasiques oraux constitue un défi particulier pour les pharmaciens communautaires³². De nombreux éléments sont à considérer tant sur le plan de la réception et de l'entreposage, que de la manipulation, du transport et de la gestion des déchets. En 2016, le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) a divisé ces médicaments en trois catégories de risque (médicaments antinéoplasiques, médicaments dangereux non antinéoplasiques et médicaments qui posent un risque sur la reproduction)³³. L'Association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur affaires sociales (ASSTSAS) a de son côté publié le *Guide de prévention sur la manipulation sécuritaire des médicaments dangereux*³⁴. Ce guide porte cependant surtout sur l'exposition en milieu hospitalier, où la fréquence et le volume sont considérablement plus élevés qu'en pharmacie communautaire. L'ACAPC s'est penchée plus particulièrement sur la situation en pharmacie communautaire et a publié des lignes directrices plus modérées³⁵. Ces trois instances s'entendent sur le fait que les antinéoplasiques oraux sont des médicaments dangereux qui devraient être soumis à des règles de manipulation et de distribution particulières³³⁻³⁶.

Plusieurs personnes peuvent être exposées à ces médicaments au cours du circuit du médicament, du personnel de la réception, en passant par le personnel technique en pharmacie, les pharmaciens, le personnel d'entretien et, finalement, le patient et son entourage. Le risque d'exposition survient principalement par contact accidentel avec la peau et plus rarement par ingestion ou inhalation lorsque les comprimés sont non enrobés ou les formulations médicamenteuses sont modifiées (écrasées, coupées, etc.). Compte tenu des effets à court terme (éruptions cutanées) et à long terme (effets néfastes sur la reproduction, risque de cancer secondaire, etc.), il est important d'établir des procédures de manipulation claires et sécuritaires et de fournir une formation adéquate au personnel. Le **tableau V** liste les équipements de protection individuelle (EPI) recommandés par l'ASSTSAS et l'OPQ que le personnel devrait porter

lors des différentes étapes de manutention de ces produits. Un lavage des mains avec de l'eau et du savon est recommandé une fois l'EPI retiré³⁷.

Réception, déballage et entreposage

Le déballage des médicaments lors de la réception peut constituer un risque d'exposition plus important s'il y a eu un bris du contenant. L'extérieur des fioles de médicaments peut être contaminé par des concentrations détectables de médicaments antinéoplasiques³⁴. Dans certains cas, les cartons d'emballage des fioles sont aussi contaminés, même sans bris. La réception et le déballage des médicaments dangereux devraient idéalement se faire dans une pièce distincte ou, si cela n'est pas possible, un endroit désigné peu achalandé.

Le pharmacien devrait également entreposer les médicaments dangereux séparément des autres médicaments (par ex., réfrigérateurs et congélateurs dédiés ou utilisation de tablettes distinctes) en plus d'identifier clairement ces espaces de rangement avec le symbole défini dans la norme ACNOR Z317.10. Le personnel devrait vérifier l'intégrité des contenants de médicaments dangereux tout au long du circuit.

Préparation et manutention

Le matériel utilisé pour la préparation des médicaments dangereux (balance, compte-pilules, spatules, etc.) ne doit pas servir à la préparation d'autres médicaments et doit être identifié à cette fin. Il doit être décontaminé après chaque utilisation avec une gaze imbibée d'eau et de détergent (de type domestique) ou une lingette préimbibée (de type Wet-Ones), puis rincé avec une gaze imbibée d'eau et asséché. L'alcool isopropylique à 70 % ne peut pas désactiver les médicaments dangereux. De plus, étant donné son évaporation rapide, ce produit est inefficace pour dissoudre les résidus et ne fait qu'étendre la contamination par vaporisation. Les gazes ou les lingettes contaminées utilisées doivent être jetées avec les déchets dangereux. Une décontamination périodique (au moins une fois par mois) avec une solution d'hypochlorite (eau de Javel à 2,4 %) doit être effectuée pour dénaturer les médicaments dangereux. Quelques minutes après leur décontamination, les surfaces doivent être lavées avec de l'eau et du savon, puis séchées à l'aide d'une serviette jetable. Des gants doivent être portés durant tout le nettoyage, et ces derniers doivent également être détruits avec les déchets dangereux.

Les distributeurs automatisés dont le mécanisme d'ensachage présente des risques de contamination croisée ne doivent pas être utilisés pour compter les comprimés de médicaments dangereux. Finalement, ceux-ci ne doivent pas être écrasés, et les cap-

sules ne doivent pas être ouvertes. Si les comprimés sont emballés par le fabricant dans un emballage de cycle complet ou de quantité mensuelle, la distribution de ces agents dans l'emballage d'origine est une pratique recommandée pour réduire la contamination. Pour ce qui est du conditionnement de médicaments dangereux en pilulier, ceux-ci devraient idéalement être dans un pilulier distinct de celui contenant les autres médicaments du patient, pour éviter la contamination.

Élimination et gestion des déchets

Les déchets dangereux doivent être détruits dans des incinérateurs autorisés et, par conséquent, ne doivent pas être jetés avec les déchets biomédicaux réguliers. Des contenants portant clairement le symbole de danger cytotoxique doivent être utilisés. Ainsi, les pharmaciens doivent avoir recours à une entreprise spécialisée dans la destruction des médicaments et déchets biomédicaux cytotoxiques (par ex., Stericycle)³⁴. Les emballages ayant contenu des médicaments dangereux doivent aussi être éliminés avec les déchets dangereux.

Distribution

Selon les standards de pratique de l'OPQ, le pharmacien doit s'assurer que son inventaire répond aux besoins de la clientèle. Cela peut constituer un défi pour les antinéoplasiques oraux compte tenu du fait que ces traitements sont onéreux, souvent servis pour un seul ou quelques patients seulement et peuvent être fréquemment interrompus ou modifiés. Le risque de se retrouver avec un inventaire en surplus peut devenir préoccupant pour le pharmacien gestionnaire. Cependant, il ne serait pas non plus souhaitable que le traitement d'un patient soit interrompu à cause d'un défaut d'inventaire.

Concernant la livraison des traitements antinéoplasiques, le processus devrait idéalement comprendre une chaîne de signatures pour effectuer le suivi si celle-ci est effectuée par une compagnie de livraison, ou se faire par un livreur unique attitré à la pharmacie. Certains médicaments antinéoplasiques oraux sont réfrigérés. La chaîne de froid doit donc être respectée en tout temps, incluant les déplacements⁴.

Ressources disponibles

Lors d'une table ronde portant sur le modèle ontarien de distribution de la chimiothérapie orale en 2016, de nombreux participants ont reconnu qu'un volume critique de patients est nécessaire afin que le pharmacien soit compétent en ce qui a trait aux traitements oncologiques, et que, lorsque cette expérience fait défaut, des erreurs ou des soins inadéquats peuvent survenir³⁸. Le développement d'une expertise spéci-

fique demeure un défi de taille pour le pharmacien communautaire. Cela s'explique entre autres par le fait que les patients recevant des traitements de 2^e ou 3^e ligne sont peu nombreux. Ces patients sont, de plus, disséminés aux quatre coins de la province, de sorte que pour une pharmacie communautaire, cela constitue une embûche majeure au développement de cette expertise. Au Québec, il existe des pharmacies qui ont développé une expertise dans certains domaines pointus tels que l'infertilité, l'oncologie, la rhumatologie, le VIH et l'hépatite C. Il est donc possible de bénéficier d'une approche pharmaceutique intradisciplinaire avec ces dernières si la gestion de telles thérapies semble laborieuse.

Conclusion

Le domaine de l'oncologie s'est grandement complexifié dans les dernières années et le nombre de molécules servies en ambulatoire a explosé. Cette tendance ne s'essouffera pas dans les années à venir si on se fie au nombre d'études cliniques en cours. Ce contexte particulier apporte son lot de difficultés quant à la distribution de ces traitements ainsi qu'à l'acquisition de l'expertise requise à leur surveillance complète. Toutefois, en comprenant bien l'organisation des soins de sa région, et en cernant ses besoins en termes de formation et d'effectifs, le pharmacien communautaire est le professionnel le mieux placé pour assurer cette surveillance. Il est en mesure de faire partie intégrante de l'équipe interdisciplinaire en oncologie et, ainsi, de faire une différence majeure dans la vie de ses patients. ■

Références

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

1. *Comité consultatif de la Société canadienne du cancer, Statistiques canadiennes sur le cancer 2017. Société canadienne du cancer, Toronto (Ontario); 2017.*
2. *Abbott R, Edwards S, Whelan M, et coll. Are community pharmacists equipped to ensure the safe use of oral anticancer therapy in the community setting? Results of a cross-country survey of community pharmacists in Canada. J Oncol Pharm Pract. 2014;20(1):29-39.*
3. *Institute for Safe Medication Practices Canada, Analysis of Incidents Involving Oral Chemotherapy Agents. ISMP Canada Safety Bulletin. 2015;15(4):1-6.*
4. *Ordre des pharmaciens du Québec, Standards de Pratique. 2016. p. 1-36.*
5. *Association canadienne des agences provinciales du cancer (ACAPC), Lignes directrices régissant l'utilisation et la manipulation sécuritaires des médicaments oraux pour le traitement du cancer. 2015. 16 pages.*
6. *Comité consultatif sur le cancer, Programme québécois de lutte contre le cancer. Pour lutter efficacement contre le cancer : formons équipe. Gouvernement du Québec; 1998. 55 pages.*
7. *Cancer Care Ontario. Think Tank. Enhancing the delivery of take-home cancer therapies in Ontario. Proceedings Report. Toronto: Cancer Care Ontario, December 2014.*

8. Naipaul R, Beca J, Gavura S. Ontario Dispensing Patterns for Publicly Funded Take-Home Cancer Drugs. CAPHO Conference 2017 Posters 2017.
9. **Direction générale de cancérologie du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Recommandations sur le rôle du pharmacien en oncologie dans les établissements de santé, Rapport du Comité de l'évolution de la pratique des soins pharmaceutiques. Direction des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux. 2016. 85 pages.**
10. Ordre des pharmaciens du Québec, Bulletin d'informations professionnelles : La continuité des soins dans un contexte ambulatoire. 2017. 7 pages.
11. Cinciripini P. Smoking Cessation in Patients With Cancer: Treatment Advances and the Oncologist's Role. J Natl Compr Canc Netw. 2017;15(5S):748-50.
12. Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H, et coll. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2012;30(13):1553-61.
13. Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), Évaluation de l'utilisation du poids réel pour estimer la dose de chimiothérapie prescrite chez les patients obèses atteints de cancer. Mars 2012. 37 pages.
14. Molica S, Levato L, Mirabelli R, et coll. Feasibility and safety of therapy with ibrutinib after antiviral control of hepatitis B virus (HBV) reactivation in chronic lymphocytic leukemia patients. Leuk Lymphoma. 2018:1-3.
15. Reinwald M, Silva JT, Mueller NJ, et coll. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH). Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an Infectious Diseases perspective (Intracellular signaling pathways: tyrosine kinase and mTOR inhibitors). Clin Microbiol Infect. 2018.
16. Santé Canada, Inhibiteurs de tyrosine kinase BCR-ABL [GLEEVEC (mésylate d'imatinib), TASIGNA (nilotinib), BOSULIF (bosutinib), SPRYCEL (dasatinib), ICLUSIG (chlorhydrate de ponatinib)] - Risque de réactivation de l'hépatite B. Avis aux professionnels de la santé; 2016. p. RA-58222.
17. Lussana F, Cattaneo M, Rambaldi A, et coll. Ruxolitinib-associated infections: A systematic review and meta-analysis. Am J Hematol. 2018;93(3):339-47.
18. Teplinsky E, Cheung D, Weisberg I, et coll. Fatal hepatitis B reactivation due to everolimus in metastatic breast cancer: case report and review of literature. Breast Cancer Res Treat. 2013;141(2):167-72.
19. Guay M-P, Frenette S, Letarte N. ONCible : Guide de ressources pour les effets indésirables fréquents des traitements ciblés. 2015.
20. Frenette S, Letarte N, Surprenant L. Prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie chez l'adulte. Guides du Comité de l'évolution de la pratique en oncologie (CEPO). Octobre 2012.
21. Règlement d'application de la Loi sur l'assurance-hospitalisation, L.R.Q. c.A-28, art. 2-3, 2017 [en ligne. Page consultée le 16 février 2018]; http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/A_28/A28R1.htm
22. Direction générale de la planification, de l'évaluation et de la qualité du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), Responsabilités des établissements au regard du traitement des demandes de fournir un médicament pour des motifs de nécessité médicale particulière. 2016. 6 pages.
23. Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), Circulaire sur les responsabilités des établissements en regard de la chimiothérapie contre le cancer, suite à l'entrée en vigueur du régime général d'assurance médicaments. 2000. 4 pages.

24. Dayer L, Heldenbrand S, Anderson P, et coll. *Smartphone medication adherence apps: potential benefits to patients and providers.* J Am Pharm Assoc (2003). 2013;53(2):172-81.
25. Basch E, Deal AM, Kris MG, et coll. *Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial.* J Clin Oncol. 2016;34(6):557-65.
26. Basch E, Deal AM, Dueck AC, et coll. *Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment.* JAMA. 2017;318(2):197-8.
27. *Ordre des pharmaciens du Québec, Projet sur le niveau d'intensité des services pharmaceutiques : Mieux cibler les interventions.* Interaction. 2017;6(3):p.11.
28. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, et coll. *Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib.* J Clin Oncol. 2010;28(14):2381-8.
29. Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, et coll. *Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy.* Blood. 2011;117(14):3733-6.
30. Steegman JL, Michallet M, Morra E, et coll. *Imatinib use in chronic phase CML in clinical practice: the UNIC study [abstract 7077].* 2008;26(15s):391s.
31. O'Brien S, Guilhot F, Goldman JM. *International randomized study of interferon versus STI571 (IRIS) 7-year follow-up: sustained survival, low rate of transformation and increased rate of major molecular response (MMR) in patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CMLCP) treated with imatinib (IM) [abstract 186].* Blood. 2008;112(11).
32. *Ordre des pharmaciens du Québec, La manipulation des médicaments dangereux en pharmacie.* Bulletin d'informations professionnelles. 2015(169).
33. *National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings, 2016.* By Connor TH, MacKenzie BA, DeBord DG, et coll. Cincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, NIOSH Publication Number 2016-161 (Supersedes 2014-138).
34. *Comité de travail créé par l'Association paritaire pour la santé et la sécurité au travail du secteur affaires sociales (ASSTSAS) - Médicaments dangereux, Guide de prévention : Manipulations sécuritaires des médicaments dangereux.* ASSTSAS; 2008. 158 pages.
35. **Association canadienne des agences provinciales du cancer (ACAPC), Recommandations pour l'utilisation et la manipulation sécuritaires des médicaments anticancéreux oraux dans les pharmacies communautaires. 201. 38 pages.**
36. **Goodin S, Griffith N, Chen B, et coll. Safe Handling of Oral Chemotherapeutic Agents in Clinical Practice: Recommendations From an International Pharmacy Panel. J Oncol Pract. 2011;7(1):7-12.**
37. *Ordre des pharmaciens du Québec, Préparations magistrales non stériles en pharmacie : Norme 2012.01.* 2012. 84 pages.
38. *Canadian Cancer Society, Canadian Cancer Society & CanCertainty Roundtable on Take-home Cancer Drugs: Discussion Summary.* 2016.

6. Selon les recommandations de l'ASSTSAS, comment doit-on nettoyer les surfaces ayant été en contact avec les antinéoplasiques oraux ?

- Nettoyer les surfaces contaminées avec de l'alcool isopropylique après chaque exposition.
- Nettoyer chaque surface contaminée au minimum une fois par semaine avec de l'eau de Javel.
- Nettoyer les surfaces contaminées avec une gaze imbibée d'eau et de détergent domestique ou une lingette de type Wet-Ones, puis rincer avec de l'eau, et ce, après chaque exposition aux antinéoplasiques.
- Rincer les surfaces avec de l'eau après chaque utilisation, puis nettoyer avec de l'eau de Javel une fois par mois.
- Passer un linge sec sur les surfaces ayant été exposées aux médicaments dangereux, puis nettoyer avec de l'eau de Javel une fois par mois.

7. À qui est attitrée la tâche de suivre les laboratoires pendant la durée du traitement d'oncologie oral ?

- Le médecin
- Le pharmacien d'hôpital en oncologie
- L'infirmière pivot
- Le pharmacien communautaire
- La responsabilité peut être attitrée à un ou plusieurs intervenants, dépendamment du centre où est suivi le patient

8. Parmi les énoncés ci-dessous, lequel représente la meilleure séquence de la validation de l'ordonnance en oncologie ?

- Vérifier l'indication – valider la posologie selon le protocole – vérifier s'il y a des interactions – s'assurer que les thérapies de soutien nécessaires sont prescrites – faire les interventions auprès de l'équipe traitante au besoin
- Vérifier l'indication – vérifier s'il y a des interactions – valider la posologie selon le protocole – faire les interventions auprès de l'équipe traitante au besoin
- Vérifier l'indication – valider la posologie selon le protocole – faire les interventions auprès de l'équipe traitante au besoin – s'assurer que les thérapies de soutien nécessaires sont prescrites
- Valider la posologie selon le protocole – s'assurer que les thérapies de soutien nécessaires sont prescrites – vérifier les laboratoires – faire les interventions auprès de l'équipe traitante au besoin
- Vérifier les laboratoires – vérifier les interactions – valider la posologie selon le protocole – faire les interventions auprès de l'équipe traitante au besoin

Suite des questions sur la page suivante

9. Parmi les énoncés suivants, lequel est faux concernant les principales références en oncologie ?

- Le GEOQ est une référence qui représente les pratiques usuelles en termes d'oncologie au Québec.
- On peut retrouver des feuillets d'information destinés aux patients en plusieurs langues, dont le punjabi et le chinois, sur le site BC Cancer Agency.
- Le GEOQ est souvent la première référence mise à jour lorsqu'une nouvelle molécule est mise sur le marché.
- Le guide OnCible est disponible entre autres sur le site du GEOQ.
- Le Cancer Care Ontario offre plusieurs algorithmes pour la gestion des effets indésirables reliés aux traitements oncologiques.

10. Parmi les énoncés suivants, lequel ne s'applique pas au circuit du médicament en oncologie ?

- Le pharmacien devrait ranger séparément les médicaments dangereux des autres médicaments (par ex., réfrigérateurs et congélateurs dédiés ou utilisation de tablettes distinctes).
- Le matériel utilisé pour la préparation des médicaments dangereux ne doit pas servir à la préparation d'autres médicaments.
- Les antinéoplasiques doivent être détruits dans des incinérateurs autorisés et ne doivent donc pas être jetés avec les autres déchets biomédicaux et les médicaments périmés.
- Les distributeurs automatisés peuvent être utilisés pour compter ou ensacher les médicaments dangereux puisqu'ils permettent ainsi de réduire l'exposition du personnel de la pharmacie aux matières dangereuses.
- Pour le conditionnement des médicaments dangereux en pilulier, utiliser un pilulier distinct diminue le risque de contamination des autres médicaments.

Suite des questions sur la page suivante

11. Selon les recommandations de ACAPC, l'analyse initiale d'une ordonnance d'antineoplasique oral devrait être faite par :

- Un pharmacien, peu importe le milieu et le champ d'expertise
- Un pharmacien d'établissement de santé uniquement
- Un pharmacien ayant développé une expertise, peu importe le milieu de pratique
- Un pharmacien communautaire uniquement
- Un stagiaire en pharmacie ayant eu son cours de soins en oncologie

12. M. Turcotte, 65 ans, se présente à la pharmacie pour un conseil. Vous le connaissez bien, car vous lui avez fait l'enseignement pour son nouveau traitement de dasatinib, une thérapie ciblée, il y a deux semaines. En le questionnant, vous apprenez qu'il a eu quelques épisodes de diarrhées depuis qu'il a débuté le traitement. Quelle source parmi les suivantes vous semble la plus optimale pour trouver rapidement toute l'information que vous cherchez quant à la gestion des effets indésirables d'une thérapie ciblée comme le dasatinib ?

- Dans la fiche médicament de Vigilance
- Dans les guides d'administration du GEOQ
- Dans le guide OnCible
- Sur le site de BC Cancer Agency
- Sur le site de Cancer Care Ontario

Texte rédigé par **Caroline Brais**, Pharm. D., M. Sc., CISSS Montérégie-Centre, Hôpital du Haut-Richelieu.

Révision : Ema Ferreira, B. Pharm., M. Sc., Pharm. D., CHU Sainte-Justine, Faculté de pharmacie, Université de Montréal.

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

Texte original soumis le 30 mai 2018

Texte final remis le 12 juin 2018

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

Responsables de cette chronique :

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

Mifépristone associée au misoprostol (Mifegymiso^{MD})

Introduction

Le Mifegymiso^{MD}, qui est composé de mifépristone et de misoprostol, a été approuvé par Santé Canada le 29 juillet 2015. Il est distribué au Canada par Celopharma inc. depuis janvier 2017. Cette première « pilule abortive » est disponible de manière gratuite au Québec grâce au *Programme d'accès universel gratuit à l'interruption volontaire de grossesse médicamenteuse (pilule abortive)* qui a été mis en place le 15 décembre 2017¹.

Jusqu'à cette date, l'avortement était effectué de manière chirurgicale ou, moins fréquemment, de manière médicale. Un avortement chirurgical est une interruption de grossesse effectuée par aspiration ou curetage tandis qu'un avortement médical est

QUESTIONS DE



Objectifs d'apprentissage

1. Identifier les particularités et contre-indications à la mifépristone associée au misoprostol (Mifegymiso^{MD}).
2. Informer les patientes sur ses effets indésirables possibles.
3. Déterminer sa place en tant que méthode abortive et ses limites d'utilisation.



Cas clinique
1/2

Juliette, 21 ans, se présente en pharmacie un samedi soir pour obtenir « la pilule du lendemain ». Lors de votre entretien, elle vous rapporte qu'elle a également eu une relation sexuelle non protégée (RSNP) il y a un peu plus d'un mois et elle vous décrit certains symptômes laissant suggérer la présence d'une grossesse (nausées matinales importantes, sensibilité des seins). Vous lui conseillez de faire un test de grossesse qui se révèle positif. Vous lui exposez les choix qui s'offrent à elle : devenir parent, l'adoption, ou l'avortement. La patiente veut y réfléchir.

une interruption de grossesse effectuée par l'administration de médicaments. En 2012, l'avortement médical ne représentait que 4 % des avortements au premier trimestre effectués au Canada; le régime médical favorisé était l'association de méthotrexate par voie intramusculaire ou orale et de misoprostol intravaginal². L'avortement chirurgical comporte de nombreux inconvénients : il est pratiqué en établissement de santé ou en clinique spécialisée et peut s'avérer plus difficile d'accès pour certaines patientes, surtout en région éloignée^{3,4}. De plus, il représente un coût important puisqu'il doit être fait par un spécialiste et qu'il peut nécessiter une anesthésie³. Finalement, l'avortement chirurgical est invasif pour la patiente et s'adapte moins à son horaire et ses autres obligations.

C'est dans ce contexte que le Mifegymiso^{MD} a fait son entrée. Ses composantes se retrouvent d'ailleurs sur la *Liste modèle de médicaments essentiels* de l'OMS³. Bien qu'il soit relativement nouveau au Canada et au Québec, il est utilisé en Europe et en Asie depuis de nombreuses années³. Alors que plusieurs craignaient que le nombre d'avortements n'augmente puisque la pilule abortive devenait maintenant disponible, il a été démontré que ce n'est pas le cas^{3,4}. L'utilisation du Mifegymiso^{MD} apporte plutôt un devancement du moment de l'avortement dans la fenêtre de temps recommandée pour l'avortement médical, sans modifier le nombre total d'avortements³.

Le Mifegymiso^{MD} présente certains inconvénients par rapport à l'avortement chirurgical qui méritent d'être évalués avec la patiente. Par exemple, il prend quelques jours à être effectif au lieu de quelques minutes pour l'avortement chirurgical une fois initié, et il va nécessiter plus de suivis médicaux. De plus, il est plus douloureux puisqu'il n'est pas fait sous anesthésie ou autre technique de gestion de la douleur. Les saignements sont également importants tandis qu'ils sont peu présents à la suite d'un avortement chirurgical^{3,4}. Le Mifegymiso^{MD} n'est donc pas une solution miracle, mais démontre néanmoins des avantages indéniables par rapport aux autres options offertes actuellement, et il permet surtout d'étendre l'accès à l'avortement.



	Mifépristone	Misoprostol
Concentration plasmatique maximale (Tmax)	0,7-1,5 h	0,5 h
Biodisponibilité	69 %	88 %
Liaison aux protéines plasmatiques	98 % liaison aux protéines plasmatiques : alpha-1-glycoprotéines acides (AGA)	80-90 %
Métabolisme	Hépatique Substrat important du CYP 3A4 et PgP	Hépatique Dé-estérifié en acide de misoprostol (métabolite actif)
Élimination	83 % - fèces 9 % - urine	80 % - urine
Temps de demi-vie moyen	18 h (50 % éliminée en 12-72 h)	20-40 minutes

Pharmacologie et mécanisme d'action

Un emballage de Mifegymiso^{MD} contient un comprimé de 200 mg de mifépristone et quatre comprimés de 200 mcg de misoprostol.

La mifépristone, aussi connue sous le nom de RU-486, est un antagoniste de la progestérone qui agit par compétition au site de liaison des récepteurs⁵. Son affinité pour ce récepteur est cinq fois supérieure en comparaison de celle de la progestérone endogène³. Cela induira une dégénérescence endométriale, une maturation et une dilatation du col de l'utérus, des contractions utérines ainsi que des dommages vasculaires locaux et des saignements^{3,5,6}. Ces actions utérines se produiront en 36 à 48 heures après son administration⁵. De plus, étant donné sa structure chimique, la mifépristone agit également comme antigluco corticoïde et antiandrogène, mais l'action antigluco corticoïde est absente aux doses antiprogestatives⁵. Elle ne possède aucune activité œstrogénique ou minéralocorticoïde⁵.

Le misoprostol est un analogue de la prostaglandine E1⁵. Dans le contexte de l'avortement médical, il induit des contractions du myomètre et la relaxation du col de l'utérus⁵. Plus spécifiquement, le misoprostol se lie aux récepteurs prostanoides EP-2 et EP-3, ce qui entraîne une augmentation de l'amplitude et de la fréquence des contractions utérines⁷. Cet effet est supérieur chez les patientes prenant le

Mifegymiso^{MD}, car la mifépristone vient de surcroît augmenter la sensibilité du myomètre aux prostaglandines⁵.

À la suite de l'utilisation du misoprostol par voie buccale, une patiente peut s'attendre à voir apparaître une première contraction utérine en moyenne après 67 minutes, une activité utérine soutenue en 1,5 heure et un pic d'activité utérine en 4,4 heures⁵. Les patientes peuvent donc s'attendre à obtenir un avortement efficace rapidement, soit en moins de 72 heures post-misoprostol (en moins de quatre heures post-misoprostol chez 60 % des patientes). Cet avortement sera accompagné de saignements pendant une dizaine de jours³.

Pharmacocinétique

Les principaux paramètres pharmacocinétiques de la mifépristone et du misoprostol sont résumés au **tableau 1**.

Le Mifegymiso^{MD} s'administre en deux étapes : en premier lieu, la mifépristone à raison de 200 mg par voie orale, puis le misoprostol 800 mcg par voie buccale 24 à 48 heures plus tard⁵.

L'absorption de la mifépristone est rapide et résulte en une concentration plasmatique maximale atteinte en 40 à 90 minutes⁵. Elle possède un faible volume de distribution de 8 L qui augmente à 25,7 L lorsqu'elle est à l'équilibre étant donné sa pharmacocinétique non linéaire. Cela s'explique par sa liaison au niveau sérique à l'acide α -1-glycoprotéine (AGA) qui est rapidement saturé lorsque la mifépristone est utilisée à dose thérapeutique. Une fois l'AGA saturé, la mifépristone se lie à l'albumine et de façon négligeable aux érythrocytes⁵. Sa liaison aux protéines plasmatiques est de 98 %⁸. La mifépristone est un substrat important du cytochrome P450 (CYP) 3A4 et de la glycoprotéine P (Pg-P). Son oxydation au niveau hépatique entraîne trois métabolites détectables au niveau plasmatique dans l'heure qui suit l'ingestion. L'action pharmacologique de ces métabolites est inconnue et leur affinité pour les récepteurs de la progestérone est 10 à 20 % celle de leur molécule mère⁵. La mifépristone est un inhibiteur de nombreux cytochromes et transporteurs : CYP 3A4, CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2B6, CYP 2C19, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2D6 et CYP 2E1, de la Pg-P et des transporteurs BCRP et OATP 1B1. Ces différents cytochromes sont faiblement inhibés excepté pour le CYP 3A4 qui est inhibé de manière plus significative⁸.

Le misoprostol peut être administré par plusieurs voies : vaginale, buccale, sublinguale ou orale. La voie buccale est la voie recommandée par la compagnie commercialisant le Mifegymiso^{MD} (les comprimés sont placés de chaque côté de la

II Étude

Étude	Nombre de sujets et caractéristiques	Posologie	Résultats	Commentaires/Particularités
Middleton et coll. 2005¹³ essai randomisé contrôlé ouvert multicentrique à Rochester, É.-U. Analyse per protocol Déc. 2001- Juin 2004	n = 429 Âge moyen : 26 ans (min. 16 ans) Âge gestationnel* : 47 jrs (max. 56 jrs) Race : ■ Caucasienne 60-61 % ■ Afro-Américaine 28-29 %	Mifépristone 200 mg PO stat + misoprostol 800 mcg BUCCAL 1-2 jrs post Mifépristone 200 mg PO stat + misoprostol 800 mcg VAGINAL 1-2 jrs post	Avortement complet 95 % 93 % p = 0,51	Différence non statistiquement significative également pour tout sous-groupe d'âge gestationnel. Plus de diarrhée lorsqu'utilisé par voie buccale par rapport à vaginale (36 % vs 24 % p = 0,006).
Winikoff et coll. 2008¹⁴ essai randomisé contrôlé ouvert multicentrique aux É.-U. Analyse per protocol Sept. 2006 - Mai 2007	n = 847 Âge moyen : 26 ans (min. 18 ans) Âge gestationnel* : 49.8 jrs (max. 63 jrs) Gravidité : 3	Mifépristone 200 mg PO stat + misoprostol ORAL 800 mcg 24-36 h post Mifépristone 200 mg PO stat + misoprostol BUCCAL 800 mcg 24-36 h post	Succès du traitement 91,3 % 96,2 % RR = 0,95 (IC 0,92-0,98; p = 0,003)	Une analyse en intention de traiter a aussi été réalisée et donnait les mêmes conclusions (91,0 % vs 96,1 % p = 0,003). L'acceptabilité et la satisfaction étaient élevées avec les deux traitements. Jusqu'au jour 49, l'efficacité des deux traitements est similaire, mais le succès de la voie orale diminue ensuite au fur et à mesure que la grossesse avance.
Blum et coll. 2012¹² essai randomisé contrôlé à double insu multicentrique en Tunisie et au Vietnam Analyse per protocol Mai 2009 - Juil. 2010	n = 441 Âge moyen : 29 ans (min. 15 ans) Âge gestationnel* : ■ moins de 50 jrs : 53,7 % ■ 50 à 56 jrs : 33,6 % ■ 57 à 63 jrs : 12,6 % Gravidité : 3	Mifépristone 200 mg PO jr 1 + misoprostol 800 mcg buccal jr 2 Misoprostol 800 mcg buccal jr 2 + 800 mcg 3 h après	Évacuation utérine complète 92,9 % 78,0 % RR = 0,84 (IC 0,78-0,91; p < 0,001)	La majorité des patientes ont jugé les effets indésirables comme « acceptables » ou « très acceptables ».
Chen et coll. 2015⁹ revue systématique de 20 études parues entre nov. 2005 et janv. 2015	n = 33846 Âge gestationnel* : ■ Moins de 50 jrs : 37,1 % ■ 50 à 56 jrs : 12,3 % ■ 57 à 63 jrs : 6,5 % ■ 64 à 70 jrs : 1,0 %	Mifépristone 200 mg PO + misoprostol buccal ■ Misoprostol reçu entre 24 et 48 h post mifépristone ■ Doses de misoprostol entre 400 et 800 mcg ■ Une étude avec mifépristone 600 mg et misoprostol 400 mcg oral	Succès de l'avortement ■ ≤ 63 jrs d'âge gestationnel : 96,7 % (IC 96,5 à 96,8 %) ■ > 63 jrs d'âge gestationnel : 93,1 % (IC 89,6-95,5 %)	Inclut les études de Middleton, Winikoff et Blum. Il y a eu peu d'événements indésirables sévères tels que nécessité d'une transfusion sanguine (0,03 - 0,6 %), infection (0,01 - 0,5 %) et hospitalisation (0,04 % - 0,9 %).
Ireland et coll. 2015¹¹ étude de cohorte multicentrique à Los Angeles, É.-U. Nov. 2010 - Août 2013	n = 30146 Âge moyen : 26 ans Âge gestationnel* : 48 jrs (max 63 jrs) Gravidité : 2 Race : ■ Caucasienne 18 % ■ Hispanique 49 % ■ Afro-Américaine 15 %	Avortement médical : mifépristone 200 mg PO STAT + misoprostol 800 mcg buccal 24-48 h post Avortement chirurgical : aspiration utérine sous anesthésie locale avec un bloc paracervical + (AINS ou sédation IV)	Succès de l'avortement 99,6 % 99,8 % p < 0,001	Les femmes du groupe médical avaient un risque quatre fois plus élevé d'échec que le groupe chirurgical. Plus de risque de nécessiter une aspiration non prévue (dû à la poursuite de la grossesse, à des douleurs ou des saignements persistants) dans le groupe médical que chirurgical (2,1 % vs 0,6 %, rapport de cote = 1,6; IC 1,1-2,3).

* L'âge gestationnel se calcule en comptant l'âge de la grossesse à partir du premier jour des dernières menstruations; RR = Risque relatif; IC = Intervalle de confiance à 95 %

bouche entre la joue et la gencive pendant 30 minutes puis avalés)⁵. La voie orale n'est pas privilégiée puisque l'aire sous la courbe lors de son administration est inférieure à celles des voies vaginale, sublinguale ou buccale⁵. En effet, la voie orale est absorbée rapidement, mais présente un premier passage hépatique plus important par rapport à la voie buccale⁹. Par voie buccale, la concentration plasmatique maximale est atteinte aussi rapidement que par voie orale, soit en 30 minutes⁵. Il présente une liaison aux protéines plasmatiques entre 80 et 90 %⁸. Lors de son métabolisme rapide en métabolite actif (< 6,4 minutes), le misoprostol sera transformé au niveau hépatique en acide de misoprostol⁵. Son élimination se produit majoritairement au niveau urinaire à 80 %⁸. Sa demi-vie est entre 20 et 40 minutes⁸ et chez tous les sujets étudiés, la demi-vie terminale était inférieure à 2,5 heures⁵.

Indications et essais cliniques

En 2015, le Mifegymiso^{MD} avait été approuvé au Canada pour un usage lors d'une grossesse de 49 jours ou moins¹. L'indication actuellement reconnue est son utilisation pour l'interruption médicale de grossesse. Depuis novembre 2017, il est approuvé pour une grossesse intra-utérine de 63 jours et moins (9 semaines) en calculant la durée de la grossesse à partir du premier jour de la dernière menstruation. La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) recommande son utilisation jusqu'à un âge gestationnel de 70 jours; en effet, dans une étude rétrospective de plus de 13 000 patientes, l'efficacité était comparable entre les patientes enceintes de 57 à 63 jours et celles enceintes de 64 à 70 jours (taux de grossesses résiduels de 2,1 chez les patientes enceintes de 57 à 63 jours versus 3,1 % chez celles enceintes de 64 à 70 jours)^{4,10}.

Les études démontrant l'efficacité et l'innocuité du Mifegymiso^{MD} sont éclectiques quant au comparateur choisi ou à la taille de l'échantillon (**Tableau II**). La posologie étudiée demeure la même dans la majorité des essais, soit 200 mg de mifépristone par voie orale le premier jour suivi de 800 mcg de misoprostol par voie buccale 24 à 48 heures plus tard.

Middleton et coll.

L'étude de Middleton et coll.¹³, parue en 2005, était un essai randomisé ouvert comparant l'efficacité de la voie d'administration du misoprostol, soit par voie buccale ou par voie vaginale, lorsqu'associé à la prise de mifépristone. La majorité des patientes n'en étaient pas à leur premier avortement (59-61 %) et avaient déjà un enfant (65-72 %). L'étude comparait la mifépristone orale associée au misoprostol par voie buccale ou par voie vaginale administré 24 à 48 heures plus tard. Les résultats ont démontré un avortement

efficace, défini comme un avortement n'ayant pas nécessité d'intervention chirurgicale additionnelle, chez 95 % des patientes ayant pris le traitement buccal et chez 93 % des patientes ayant pris le traitement vaginal ($p = 0,51$). Les effets indésirables les plus communs étaient la nausée (70 et 62 % respectivement) et des faiblesses (55 et 51 % respectivement), ce qui n'a pas empêché les patientes de se déclarer satisfaites du traitement (92 et 95 % respectivement). En résumé, l'efficacité était élevée et comparable entre les deux groupes et les effets indésirables étaient semblables entre les groupes.

Il y avait plus de diarrhées dans le groupe qui prenait le misoprostol par voie buccale que par voie vaginale. Malgré une moins bonne tolérance, la voie buccale est maintenant favorisée par rapport à la voie vaginale puisque la voie vaginale a présenté une augmentation de l'incidence d'infections et de sepsis, particulièrement des infections par le *Clostridium sordellii*⁹.

Winikoff et coll.

L'étude de 2008 de Winikoff et coll.¹⁴ a comparé par essai randomisé ouvert la voie buccale à la voie orale dans sept sites aux États-Unis. La moitié des patientes dans l'étude avaient eu un avortement antérieur et la plupart étaient multipares (3^e grossesse, certaines en étaient à leur 13^e grossesse). Le devis de l'étude limitait l'utilisation à des grossesses intra-utérines de 63 jours ou moins (moyenne de 49,8 jours). Quant à la posologie, seule la voie d'administration du misoprostol variait entre les deux groupes : les patientes recevaient toutes initialement la mifépristone orale suivie du misoprostol par la voie sélectionnée 36 heures plus tard. Pour la voie orale, l'efficacité était de 91,3 % comparativement à 96,2 % pour la voie buccale ($p = 0,003$). Les effets indésirables les plus rapportés étaient des nausées chez 75,1 % des patientes traitées par voie buccale et 68,5 % chez celles traitées par voie orale ainsi que des faiblesses chez 58 % et 53,6 % respectivement.

En somme, la voie buccale présente une bonne efficacité et la voie orale semble une option adéquate. Il est important de noter qu'en regardant l'efficacité en fonction de l'âge gestationnel, on remarque que pour une grossesse de plus de 49 jours, l'efficacité de la voie orale diminuait alors que celle de la voie buccale se maintenait : 88,8 % pour une grossesse entre 50 et 56 jours et 85,1 % pour une grossesse entre 57 et 63 jours.

Blum et coll.

Dans l'étude de 2012 de Blum et coll.¹², l'association mifépristone et misoprostol a été comparée au misoprostol seul en deux doses buccales de 800 mcg à intervalle de trois heures. Cet essai randomisé contrôlé à double insu a été réalisé dans deux centres en Tunisie et au Vietnam et 441 patientes y ont participé. Les femmes étaient âgées en



Effets indésirables

Effets indésirables	Pourcentage selon les études ⁹
Nausées	34 à 75 %
Vomissements	16 à 48 %
Diarrhées	2 à 61 %
Faiblesses	21 à 58 %
Fièvre et frissons	4 à 48 %
Étourdissements	12 à 41 %
Céphalées	2 à 44 %
Saignements vaginaux	
Crampes et douleurs abdominales	

moyenne de 29 ans; les plus jeunes femmes incluses avaient 15 ans. Près de la moitié des femmes étaient enceintes de plus de 49 jours et en étaient à leur troisième grossesse. L'âge gestationnel maximal était de 63 jours. L'étude démontre une différence notable au niveau de l'efficacité des deux traitements étudiés : 92,9 % des sujets ont subi une évacuation utérine complète qui n'a pas nécessité d'avortement chirurgical à la suite de la prise des deux agents alors qu'une proportion de seulement 78 % des sujets prenant le misoprostol seul ont connu le même résultat. Les effets indésirables les plus observés étaient la diarrhée et les nausées qui étaient comparables entre les groupes. La diarrhée était plus fréquente chez les patientes utilisant le misoprostol seul qu'en association. Les patientes ont jugé ces effets indésirables acceptables. En résumé, cette étude démontre que l'ajout de la mifépristone au misoprostol augmente considérablement l'efficacité de l'avortement médical.

Chen et coll.

Chen et coll. ont publié une revue systématique portant sur 20 études publiées entre 2005 et 2015 regroupant 33 846 participantes traitées par la mifépristone et le misoprostol buccal utilisés à moins de 70 jours de grossesse⁹. Trente-sept pour cent des patientes avaient moins de 50 jours de grossesse et seulement 1 % avaient plus de neuf semaines de grossesse. Les doses utilisées étaient similaires dans les études, soit

200 mg de mifépristone orale suivie de misoprostol 400 à 800 mcg 24 à 48 heures plus tard par voie buccale dans 19 études. Le taux d'efficacité évalué par les avortements ne nécessitant pas d'intervention chirurgicale complémentaire était de 96,7 % pour les grossesses de 63 jours et moins. Ce taux diminuait à 93,1 % pour les grossesses de plus de 63 jours. Le profil d'innocuité recensé reste semblable à celui rapporté dans les autres études (nausées, vomissements, diarrhées, faiblesses, fièvre, frissons, céphalées, étourdissements). Le misoprostol par voie buccale causait légèrement moins de nausées que par la voie orale. Par contre, la diarrhée, la fièvre et les étourdissements étaient plus fréquents. La nécessité de transfusion sanguine et les infections étaient rares (0,03-0,6 % et 0,01-0,5 % respectivement). Les visites à l'urgence ainsi que les hospitalisations étaient également rares (2,9-3,7 % et 0,04-0,9 % respectivement), mais elles n'étaient pas toujours rapportées dans les études.

En résumé, cette étude démontrait une haute efficacité des avortements à l'aide de mifépristone et de misoprostol buccal et peu de complications, surtout en considérant qu'un peu plus de 300 patientes en étaient à neuf semaines ou plus de grossesse. Il est à noter que trois des études mentionnées ci-dessus étaient incluses dans cette revue systématique¹²⁻¹⁴. Aussi, bien que cette revue portait sur un grand nombre de sujets, 76 % des données provenaient de deux études seulement.

Ireland et coll.

En 2015, Ireland et coll. ont comparé l'avortement chirurgical à la mifépristone associée au misoprostol¹¹. Cette étude de cohorte réalisée aux États-Unis portait sur plus de 30 000 patientes. Elles étaient âgées en moyenne de 26 ans, près de 50 % étaient d'origine hispanique et 18 % d'origine caucasienne. L'âge gestationnel moyen était de 48 jours et les patientes étaient exclues de l'étude lorsqu'il était supérieur à 63 jours. Les deux traitements possibles étaient un avortement médical avec 200 mg de mifépristone par voie orale le premier jour suivi de 800 mcg de misoprostol par voie buccale 24 à 48 heures plus tard ou un avortement chirurgical par aspiration. L'efficacité était de 99,6 % pour l'avortement médical et 99,8 % pour l'avortement chirurgical. Sur le plan des risques, il y a eu peu de complications majeures (0,1 %) (visite à l'urgence, hospitalisation, perforation utérine, infection, hémorragie nécessitant une transfusion). En bref, les deux types d'avortements sont hautement efficaces et présentent une innocuité comparable.

Cette étude était intéressante puisque l'avortement chirurgical est le type d'avortement le plus répandu actuellement au Canada². Par contre, l'extrapolation des résultats à notre population est à nuancer puisque les origines ethniques diffèrent en proportion (majorité de Caucasiens au Québec versus 18 % dans l'étude). Le taux



Cas clinique 2/2

Juliette revient à votre pharmacie cinq jours plus tard avec une ordonnance de Mifegymiso^{MD}. Elle est enceinte de six semaines. Elle est asthmatique avec un inhalateur de salbutamol à prendre au besoin et un inhalateur de fluticasone qu'elle prend seulement lors des exacerbations. Elle est étudiante à l'université et aimerait pouvoir assister à son cours le lendemain matin.

Lors de l'exécution de l'ordonnance, en plus de la procédure usuelle, vous notez au dossier l'âge gestationnel calculé vu la présence d'une période limite d'utilisation du Mifegymiso^{MD}, soit 63 jours d'âge gestationnel. De plus, le code de programme « 09 » doit être réclamé à l'exécution pour remboursement. Vous vous assurez aussi de la présence d'un antinauséeux sur l'ordonnance. Au lieu de la *Carte d'information de la patiente*, son médecin lui a remis la fiche de renseignements complétée (annexe I de *L'interruption volontaire de grossesse pratiquée à l'aide de la pilule abortive*)¹⁹ qui contient : le nom de la patiente, l'âge gestationnel, le nom du médicament, la date de la prise de chacun des médicaments, le rendez-vous de suivi, les coordonnées de son médecin et des ressources à joindre en cas d'urgence. Avant la remise, vous confirmez avec la patiente que son asthme est maîtrisé étant donné le risque de bronchospasme avec le misoprostol.

Lors de la remise du médicament, vous vous assurez du maintien de la confidentialité et passez dans le bureau de consultation avec la patiente. Vous lui expliquez alors que le Mifegymiso^{MD} est composé de deux agents : la mifépristone et le misoprostol. Ces deux agents agissent de façon complémentaire : la mifépristone arrête la grossesse et cause des contractions utérines, tandis que le misoprostol amplifie ces contractions et facilite la relaxation du col de l'utérus et cause les saignements. Vous prenez le temps avec elle de parler de chaque point présent (voir **Conseils aux patientes** ) et répondez à ses questions. Vous prévoyez un appel de suivi dans 48 à 72 heures pour confirmer l'innocuité (voir **Suivis et surveillance de la thérapie** .

d'échec était quatre fois plus élevé dans le groupe médical que dans le groupe chirurgical, mais il demeurait bas. Les sujets devaient alors compléter l'avortement par aspiration chirurgicale, et ce, plus fréquemment dans le groupe médical que dans le groupe chirurgical. En outre, plus l'âge gestationnel augmentait, plus le risque d'échec du traitement augmentait lors du traitement médical. À l'opposé, le traitement chirurgical gagnait en efficacité plus l'âge gestationnel avançait.

Les études présentées dans le **Tableau II** (voir le tableau à la page 7) étaient multicentriques. Par contre, les données provenaient souvent de deux centres¹² uniquement ou bien de centres localisés dans les mêmes villes des États-Unis^{11,13,14}, ce qui peut complexifier l'extrapolation à notre population qui contient plus de caucasiennes en comparaison au ratio dans ces études.

Suivis et surveillance de la thérapie^{5,6}

Suivi dans 48 à 72 h

Efficacité	Présence de saignements et de douleurs abdominales ou crampes
Innocuité	Suivi de la tolérance à ces effets indésirables particulièrement : ■ Douleurs importantes. Parler des mesures non pharmacologiques (compresses chaudes, massage, repos). Suggérer un analgésique (AINS) ■ Nausées et vomissements. Initier un antinauséeux si nécessaire Voir tableau III pour les autres effets fréquents Suivi et rappel des complications possibles (infection avec fièvre persistante ou douleur abdominale sévère, saignements abondants ou prolongés)

Confirmer le rendez-vous de suivi avec son médecin dans 7 à 14 jours pour confirmer avortement efficace et sécuritaire

Dans plusieurs de ces études, les participantes recevaient d'emblée une ordonnance d'antidouleur (narcotiques ou acétaminophène)¹²⁻¹⁴ accompagnée parfois d'antinauséeux¹⁴ pour favoriser la tolérance.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec le Mifegymiso^{MD} sont les saignements vaginaux et les symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales) (**Tableau III**)^{5,9}. Il n'y a pas de pourcentage rapporté de saignements vaginaux ou de douleurs abdominales associés à l'avortement médical, car ce sont plutôt des effets attendus. Ils se produiront habituellement après la prise du misoprostol, quoique des saignements ont occasionnellement été rapportés peu de temps après la prise de mifépristone⁵. Une patiente peut s'attendre en moyenne à avoir des saignements durant 11,4 jours; ces saignements sont généralement plus abondants que les menstruations usuelles pendant 2,2 jours⁵. Les nausées et vomissements augmentent en proportion avec l'âge gestationnel⁵. Les patientes de moins de 18 ans seraient plus susceptibles de ressentir des vomissements et de la douleur⁵.

Pour favoriser une meilleure tolérance de ces effets indésirables prévisibles, des analgésiques et des antinauséeux doivent être systématiquement proposés à la patiente. L'acétaminophène étant peu efficace dans cette indication, un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) par voie orale est un bon choix, par exemple l'ibuprofène 200-400 mg aux 8 heures ou le naproxène 220-500 mg aux 12 heures. Un analgésique opioïde léger peut être ajouté au besoin, notamment la codéine^{3,4,15}.

IV Posologie et coût^{5,18}

Présentation	1 boîte de Mifegymiso ^{MD} contient : ■ 1 boîte verte de 1 comprimé de mifépristone ■ 1 boîte orange de 4 comprimés de misoprostol
Dose et posologie	1 co de 200 mg de mifépristone PO puis 4 co de 200 mcg de misoprostol buccaux 24 à 48 h plus tard
Couverture	Couvert via le <i>Programme d'accès universel gratuit à l'interruption volontaire de grossesse médicamenteuse (pilule abortive)</i> Le code de programme 09 doit avoir été inscrit sur l'ordonnance par le prescripteur. Le pharmacien peut effectuer une consultation pharmaceutique avec le code de service CP pour une rémunération de 18,30 \$
Prix payable par la RAMQ	300 \$ par trousse de Mifegymiso ^{MD} Dimenhydrinate pour une durée maximale de 15 jours également remboursé par le programme 09 Aucun excédent ne peut être facturé à la personne assurée, même si le prix d'acquisition excède le prix maximal remboursable déterminé dans le cadre du programme d'accès universel ¹

Des complications peu fréquentes (entre 0,01 et 0,001 %) ont été rapportées, notamment des infections ou des saignements nécessitant des transfusions sanguines^{5,9}.

Mise en garde et contre-indications

Pour faciliter l'accessibilité à l'avortement médical, l'Ordre des pharmaciens du Québec et le Collège des médecins du Québec ont convenu de deux méthodes de distribution du médicament : prescrit et dispensé par le médecin ou prescrit par le médecin et dispensé par le pharmacien¹⁹. Quel que soit le professionnel qui remet la médication, il doit s'assurer de l'absence d'interactions, de contre-indications ou de toutes autres particularités.

Il y a plusieurs mises en garde au sujet du Mifegymiso^{MD}. Il ne devrait pas être utilisé pour les grossesses extra-utérines ou pour les femmes qui ont un dispositif intra-utérin en place puisque les médicaments agissent sur l'utérus spécifiquement. Il ne devrait pas non plus être utilisé chez les femmes dont l'âge gestationnel est inconnu⁵.

Étant donné le risque de saignements abondants qui pourrait se compliquer en hémorragie, le Mifegymiso^{MD} est contre-indiqué chez les femmes ayant des troubles sanguins tels que : trouble hémorragique, porphyrie héréditaire ou une prise

Conseils aux patientes^{5,6}

Posologie

- Prise de la mifépristone (1^{er} agent) suivie du misoprostol (2^e agent) entre 24 et 48 h plus tard
- Administration du misoprostol par voie buccale (Garder 2 comprimés de chaque côté de la bouche entre les joues et les gencives durant 30 minutes puis avaler les fragments restants)

Conservation

Conserver les comprimés entre 15 et 25 °C dans leur boîte, à l'abri de la lumière jusqu'à la prise prévue

Effets indésirables fréquents

- Nausées, vomissements, diarrhées, fièvre et frissons
- Répéter la prise de l'agent si vomissements moins d'une heure suivant la prise
- Prise d'antinauséeux si présence de nausées

Effets indésirables attendus

- Crampes, douleurs abdominales et saignements
- Prise d'analgésiques si crampes importantes ou douleur intense
- Pic de contractions utérines en 4 heures
- Saignements apparaissent généralement quelques heures après le misoprostol
- Avortement efficace en 72 heures post-misoprostol
- Saignements durant environ 10 jours
- Saignements plus abondants que les menstruations usuelles durant 2 jours

Efficacité attendue

- Environ 95-97 % à moins de 63 jours d'âge gestationnel
- Plus la grossesse avance, plus le risque d'échec augmente

Rendez-vous de suivi

7 à 14 jours après la prise de Mifegymiso^{MD} pour confirmer expulsion complète et sécuritaire

Consultation nécessaire si :

- Échec de l'avortement : recommander de le compléter par un avortement chirurgical
- Saignements abondants : imbiber ≥ 2 serviettes hygiéniques en 2 heures ou caillots de la taille du poing
- Saignements prolongés et crampes persistantes
- Douleur abdominale sévère
- Effets indésirables (excepté saignements) au-delà de 24 h après le misoprostol
- Fièvre soutenue (≥ 38 °C plus de 6 h post-misoprostol).
- Apporter la Carte d'information de la patiente (complétée par le prescripteur ou le pharmacien)

Retour à la fertilité

Immédiat, discuter de la contraception mécanique immédiate (p. ex., condom) et options à long terme (contraceptif oral, stérilet, etc.)

Alloimmunisation

Une alloimmunisation Rhésus doit être administrée pour les femmes avec des groupes sanguins négatifs (A-, B-, O-, AB-)

Opinion d'un expert

L'association mifépristone/misoprostol (Mifegymiso^{MD}) est utilisée depuis des décennies en Europe et en Asie avec un très bon profil d'efficacité et d'innocuité. C'est donc une option efficace et sécuritaire pour l'avortement médical qui offre une solution de rechange intéressante à l'avortement chirurgical. Le pharmacien a un rôle important dans les conseils aux patientes et dans la gestion des effets indésirables du traitement.

Ema Ferreira,
pharmacienne.

d'anticoagulants^{5,15}. Il devrait être utilisé avec prudence chez les patientes anémiques et il ne devrait pas être utilisé en présence d'une hémoglobine inférieure à 95 g/L⁶.

Il ne devrait pas être prescrit si la patiente a une hypersensibilité à la mifépristone, au misoprostol ou à d'autres prostaglandines^{5,15}. Si les saignements se prolongent à la suite de l'avortement médical et demeurent abondants, ils peuvent être un signe de complications ou d'échec de l'avortement et nécessitent une rencontre médicale^{5,15}.

Le Mifegymiso^{MD} est contre-indiqué chez les patientes avec un asthme décompensé et devrait être utilisé avec précaution chez les asthmatiques en général étant donné son action en tant qu'analogue des prostaglandines qui pourrait entraîner un bronchospasme^{6,15}. De même, il n'a pas été étudié en insuffisance surrénalienne aiguë et en insuffisance surrénalienne chronique; la mifépristone agissant comme antigluco-corticoïde, un ajustement dans la thérapie de remplacement peut être nécessaire⁶. Il en va de même pour toute corticothérapie systémique prolongée^{5,15}.

Des convulsions et des accidents cardiovasculaires ont été rapportés avec des prostaglandines tels que le misoprostol. Les femmes avec des antécédents de convulsion, d'épilepsie ou avec des facteurs de risque cardiovasculaires (p. ex., plus de 35 ans, fumeuses, diabétiques ou hypertendues) devraient l'utiliser avec prudence^{6,8}.

Populations particulières

Pédiatrie

Il y a peu de données chez les patientes de moins de 15 ans^{3,5}. Les patientes de moins de 18 ans ressentaient plus d'effets indésirables dans les études cliniques, mais le traitement demeurait efficace^{5,8,16}.

Insuffisance rénale, hépatique et surrénalienne

Le Mifegymiso^{MD} n'a pas été étudié en insuffisance rénale ou hépatique et ne devrait donc pas être utilisé dans ces conditions⁵.

Allaitement

Durant l'allaitement, le misoprostol peut être utilisé et ne nécessite pas de précaution particulière puisqu'on le retrouve en quantités très faibles dans le lait maternel, à un niveau inférieur à 0,2 % de la dose maternelle^{8,20}. En effet, le misoprostol est un analogue des prostaglandines E1 et ces dernières se retrouvent de façon naturelle dans le lait maternel²¹. De son côté, la mifépristone est lipophile, mais fortement liée aux protéines plasmatiques et est donc peu excrétée dans le lait²¹. Une dose ponctuelle de mifépristone 200 mcg est indétectable dans le lait maternel^{20,21}. L'arrêt de l'allaitement n'est pas recommandé à la suite d'une dose unique de mifépristone^{20,21}.

Grossesse

Soulignons qu'après la prise de Mifegymiso^{MD}, les femmes peuvent ovuler dès les deux semaines suivant l'avortement et aussi tôt que huit jours après^{3,4}. Il est recommandé de ne pas tomber enceinte dès le premier cycle pour éviter au fœtus une exposition potentielle au Mifegymiso^{MD}⁵. Une contraception devrait être débutée le plus rapidement possible suivant l'avortement et discuté avec la patiente au suivi médical post-avortement^{4,5}.

Dans le cas où il y aurait échec à l'avortement médical ou que la patiente arrête avant la prise du misoprostol, la compagnie recommande d'interrompre la grossesse par un autre moyen tel qu'un avortement chirurgical⁵. Des données limitées sur l'utilisation de mifépristone durant le premier trimestre de grossesse rapportent deux cas d'agénésie d'un lobe cérébelleux et une atrophie cérébelleuse sévère²⁰. En cas d'exposition chez une patiente qui désirerait poursuivre la grossesse, une surveillance prénatale du cervelet fœtal est recommandée²⁰. Les malformations rapportées avec le misoprostol sont évaluées à environ 2 % et sont entre autres : des anomalies des nerfs crâniens telles que le syndrome de Moebius, des anomalies au niveau des membres par exemple pieds bots et syndactylie, des cas d'hydrocéphalie²⁰.

Le Mifegymiso^{MD} est une méthode abortive et ne remplace pas la nécessité d'une méthode contraceptive régulière^{6,8}.

Interactions médicamenteuses

D'un point de vue pharmacocinétique, la mifépristone est un substrat important du CYP 3A4. Les inhibiteurs du CYP 3A4 pourraient donc diminuer son métabolisme et augmenter ses taux sériques, notamment le kétaconazole, l'itraconazole,

l'érythromycine ou les aliments suivants : le pamplemousse, le pomelo et l'orange de Séville (ingrédients de certaines marmelades)⁵. La mifépristone se lie de façon irréversible aux cytochromes. Donc, ces interactions peuvent être présentes pendant une période prolongée à la suite de son utilisation⁵. Les inducteurs du CYP 3A4 entraîneraient une augmentation de son métabolisme et donc possiblement une diminution de son efficacité, par exemple : la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital, la dexaméthasone et le millepertuis⁵. Pour les agents à index thérapeutique étroit, la prudence est de mise, un monitoring pourrait être suggéré, mais il n'y a eu aucun cas de complications rapportées jusqu'à maintenant en lien avec ces interactions⁶.

D'un point de vue pharmacodynamique, la mifépristone étant un antagoniste de la progestérone et des glucocorticoïdes, l'efficacité des corticostéroïdes systémiques aussi bien qu'inhalés pourrait être réduite et nécessiter l'ajustement du traitement pour une courte période de trois à quatre jours^{5,6}.

Il n'y a pas d'interactions cliniquement significatives rapportées avec le misoprostol^{5,6,8}. Par contre, il y a une interaction rapportée avec les antiacides à base d'aluminium et de magnésium. Ces derniers causeraient une diminution de la biodisponibilité du misoprostol, bien que les concentrations sériques maximales (Cmax) et le temps jusqu'à l'atteinte des concentrations maximales (Tmax) n'étaient pas modifiés de manière significative¹⁸.

Posologie et coût de traitement

Le Mifegymiso^{MD} est donné sans frais à toute personne assurée par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) par l'entremise du Programme d'accès universel gratuit à l'interruption volontaire de grossesse médicamenteuse (pilule abortive) ou pour toute patiente entre 14 et 17 ans indépendamment de son statut à la RAMQ^{1,18}. Le dimenhydrinate est également remboursé pour une utilisation concomitante maximale de 15 jours¹⁸. Le prix maximal remboursable aux pharmaciens par la Régie pour la trousse de Mifegymiso^{MD} est de 300 \$ et la marge bénéficiaire du grossiste est applicable, le cas échéant. Le **tableau IV** illustre la posologie et le coût du Mifegymiso^{MD}.

Comparativement à l'avortement chirurgical, l'avortement médical par le Mifegymiso^{MD} semble moins coûteux dans l'ensemble étant donné l'absence de plusieurs coûts tels que l'anesthésie générale, la salle et l'équipe opératoire. Par contre, le coût final se rapproche de celui de la chirurgie puisqu'il y a des coûts additionnels qui ne sont pas présents avec la chirurgie; par exemple, il n'est pas nécessaire de faire

une échographie de contrôle pour confirmer l'avortement et il n'y a souvent pas de visite de suivi subséquente³.

Conseils aux patientes

Plusieurs éléments doivent être discutés avec la patiente lors du conseil (*voir Conseils aux patientes* ). Le feuillet de renseignements de la patiente devrait lui être remis (disponible à l'intérieur de la boîte du Mifegymiso^{MD}). De plus, si une *Carte d'information de la patiente* ne lui a pas déjà été remise par son prescripteur, celle dans la boîte du Mifegymiso^{MD} devrait être complétée avant la remise. Les patientes peuvent effectuer quelques mesures non pharmacologiques afin de limiter les douleurs : suivre un repos, appliquer des compresses chaudes, faire un massage du bas-ventre⁶. Les AINS devraient être favorisés à l'acétaminophène comme support analgésique. Pour le contrôle des nausées et des vomissements, un antiémétique tel que le dimenhydrinate (remboursé), la pyridoxine-doxylamine (Diclectin^{MD}) ou l'ondansétron peuvent être associés⁶. Si la patiente présente des vomissements moins d'une heure après la prise des agents, la dose devrait être répétée⁶. Le taux d'échec se situe entre trois à cinq cas sur 100. Dans cette situation, il est recommandé de compléter l'avortement à l'aide d'une autre méthode (dilatation et curetage)⁵.

Conclusion

Jusqu'à récemment, l'avortement pouvait être difficile d'accès pour certaines patientes au Québec, surtout dans les régions plus éloignées des grands centres. L'avortement médical et tout particulièrement le Mifegymiso^{MD} permettent de démocratiser son accès. Lors de sa commercialisation initiale au Canada, l'approbation était pour un âge gestationnel de moins de 50 jours et a récemment été étendue jusqu'à 63 jours. La SOGC recommande depuis 2016 la mifépristone accompagnée du misoprostol comme traitement de premier choix chez les femmes admissibles ayant un âge gestationnel de 70 jours et moins⁴. Au-delà de cette période, son efficacité diminue. L'avortement chirurgical demeure tout de même une option qui présente ses avantages par rapport au Mifegymiso^{MD} (p. ex., le Mifegymiso^{MD} ne peut être utilisé lors d'une grossesse extra-utérine). L'association médicamenteuse vient compléter cette offre de service pour rendre l'avortement le plus accessible possible auprès de la clientèle qui le réclame. La mise en place du *Programme d'accès universel gratuit à l'interruption volontaire de grossesse médicamenteuse (pilule abortive)* appuie et renforce cette utilisation. ■

Références

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

1. Régie de l'assurance maladie du Québec [En ligne]. Programme d'accès universel gratuit à l'interruption volontaire de grossesse médicamenteuse (pilule abortive). Infolettre 289. [Publié le 14 décembre 2017; cité le 20 avril 2018]. Disponible : <http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/infolettres/2017/info289-7.pdf>
2. Guilbert ER, Hayden AS, Jones HE, O'Connell White K, Lichtenberg ES, Paul M et coll. First-Trimester medical abortion practices in Canada. *Can Fam Physician*. 2016;62:e201 -e208.
3. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. L'interruption volontaire de grossesse pratiquée à l'aide du Mifegymiso^{MD}. Québec, Qc: INESSS;2017; 54 p.
4. **Cotescu D, Guilbert E, Bernardin J, Black A, Dunn S, Fitzshimmons B et coll. Medical Abortion. J Obstet Gynaecol Can. 2016;38(4):366-89.**
5. Linepharma International Limited. Monographie du Mifegymiso^{MD} (mifépristone et misoprostol). London, Royaume-Uni; Date de révision 6 novembre 2017.
6. Celopharma Inc., Linepharma International Limited [En ligne]. Programme de formation pour professionnels de la santé sur le Mifegymiso^{MD}. Version 2.0. [modifié le 14 novembre 2017; cité le 20 avril 2018]. Disponible : http://celopharma.com/wp-content/files_mf/training-program-FR.pdf
7. Drug Bank [En ligne]. Monographie du misoprostol et de la mifépristone. Version 5.1.0. [modifié le 2 mars 2018; cité le 20 avril 2018]. Disponible : <https://www.drugbank.ca/>
8. Vigilance Santé Inc. Monographie du Mifegymiso^{MD}. Repentigny. Version 3.0.10. RxVigilance [Logiciel] [modifié en mai 2018; cité le 12 mai 2018]
9. **Chen MJ, Creinin MD. Mifepristone with buccal misoprostol for medical abortion: A systematic review. Obstet Gynecol. 2015;126(1):12-21.**
10. Abbas D, Chong E, Raymond EG. Outpatient medical abortion is safe and effective through 70 days gestation. *Contraception*, 2015;92(3):197-9.
11. Ireland LD, Gatter M, Chen AY. Medical compared with surgical abortion for effective pregnancy termination in the first trimester. *Obstet Gynecol*. 2015;126(1):22-8.
12. Blum J, Raghavan S, Dabash R, Nhu Ngoc NT, Chelli H, Hajri S et coll. Comparison of misoprostol-only and combined mifepristone-misoprostol regimens for home-based early medical abortion in Tunisia and Vietnam. *Int J Gynecol Obstet*. 2012;118:166-71.
13. Middleton T, Schaff E, Fielding SL, Scahill M, Shannon C, Westheimer E et coll. Randomized trial of mifepristone and buccal or vaginal misoprostol for abortion through 56 days of last menstrual period. *Contraception*. 2005;72:328-32.
14. Winikoff B, Dzuba IG, Creinin MD, Crowden WA, Goldberg AB, Gonzales J et coll. Two distinct oral routes of misoprostol in mifepristone medical abortion: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2008;112(6):1303-10.
15. Ordre des pharmaciens du Québec [En ligne]. L'interruption volontaire de grossesse pratiquée à l'aide de la pilule abortive : Guide à l'intention des pharmaciens. 2017; 11 p. Disponible : https://www.opq.org/doc/media/2819_38_fr-ca_0_guide_pilule_abortive_opq_vf.pdf
16. Peña M, Dzuba IG, Smith PS, Arellano Mendoza LJ, Bousiéguez M, García Martínez ML et coll. Efficacy and acceptability of a mifepristone-misoprostol combined regimen for early induced abortion among women in Mexico City. *Int J Gynecol Obstet*. 2014;127:82-5.

17. Micromedex (IBM Corporation) [En ligne]. Monographie du misoprostol. Colorado, USA. Truven Health Analytics. [cité le 20 avril 2018]. Disponible : <http://www.micromedexsolutions.com/>
18. Régie de l'assurance maladie du Québec [En ligne]. Instructions de facturation pour le Programme d'accès universel gratuit à l'interruption volontaire de grossesse médicamenteuse (pilule abortive). Infolettre 345. [Publié le 6 février 2018; cité le 20 avril 2018]. Disponible : <http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/infolettres/2018/info345-7.pdf>
19. Collège des médecins du Québec [En ligne]. L'interruption volontaire de grossesse pratiquée à l'aide de la pilule abortive : Directives cliniques. Montréal, Qc : CMQ; 2017; 22p. Disponible : <http://www.cmq.org/publications-pdf/p-1-2017-12-13-fr-pilule-abortive-directives-cliniques-dec-2017.pdf>
20. Centre de référence sur les agents tératogènes. [En ligne]. Monographie du misoprostol et de la mifépristone. Paris. [modifié le 28 septembre 2016 et 4 mars 2016; cité le 6 juin 2018]. Disponible : <https://www.lecrat.fr>
21. e-lactancia. Association for promotion of and cultural and scientific research into breastfeeding [En ligne]. Monographie du misoprostol et de la mifépristone. 2002 [modifié le 5 juin 2018; cité le 6 juin 2018]. Disponible : <https://e-lactancia.org>

13. Lequel des énoncés suivants est vrai au sujet du Mifegymiso^{MD} ?

- Il est approuvé au Canada pour une utilisation jusqu'à 70 jours de grossesse
- Une patiente peut s'attendre à avoir des saignements durant une semaine à la suite de son utilisation
- Une patiente peut attendre le prochain cycle pour débiter une contraception
- Pour le misoprostol, la voie orale présente un effet de premier passage hépatique important amenant à privilégier la voie buccale.

14. Lequel des effets indésirables suivants n'est pas fréquemment rapporté avec le Mifegymiso^{MD} ?

- Nausées et vomissements
- Candidose vulvovaginale
- Saignements abondants
- Fièvre et frissons
- Douleur abdominale

15. Lequel des énoncés suivants est une contre-indication à l'usage du Mifegymiso^{MD} ?

- Asthme décompensé
- Prise d'acide acétylsalicylique
- Patiente de moins de 18 ans
- Femme pré-ménopausée
- Insuffisance cardiaque

16. Quels sont les mécanismes d'action du Mifegymiso^{MD} ?

- La mifépristone est un agoniste de la progestérone; le misoprostol est un agoniste de la prostaglandine E1
- La mifépristone est un antagoniste de la progestérone; le misoprostol est un antagoniste de la prostaglandine E2
- La mifépristone est un antagoniste de la progestérone et le misoprostol un agoniste de la prostaglandine E2
- La mifépristone est un antagoniste de la progestérone et le misoprostol est un agoniste de la prostaglandine E1.



Québec Pharmacie

La référence en formation continue

ÉQUIPE ÉDITORIALE

DIRECTION

ÉDITRICE EXÉCUTIVE, GROUPE SANTÉ

Caroline Bélisle

cbelisle@ensembleiq.com

RÉDACTRICE EN CHEF

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

RÉDACTEUR EN CHEF ADJOINT

Christophe Augé, M. Sc., Ph. D.

DIRECTEUR ADJOINT DE LA RÉDACTION

Christian Leduc

DIRECTEUR ARTISTIQUE

Dino Peressini

CHEF DE PUPITRE WEB

Anne Hébert

COMITÉ DE RÉDACTION

À vos soins

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

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

Place aux questions

Sandra Bélanger, B. Pharm.

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

À votre service sans ordonnance

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

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

Les pages bleues

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

Delphine Rochefort, Pharm. D., MBA

Avez-vous entendu parler de...

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

Intervenir

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

PUBLICITÉ

DIRECTEURS DE COMPTES

MONTRÉAL

Pauline Shanks

pshanks@ensembleiq.com

Nancy Dumont

ndumont@ensembleiq.com

DIRECTEURS DE COMPTES

TORONTO

Norman Cook

ncook@ensembleiq.com

Marty Rissin

mrissin@ensembleiq.com

Scott Tweed

stweed@ensembleiq.com

ÉDITRICE EXÉCUTIVE, HEALTHCARE GROUP

Donna Kerry

DIRECTEUR, SERVICES DE PRODUCTION
ET CONCEPTION

Derek Estey

GESTIONNAIRE DE LA PRODUCTION

Lisette Pronovost

DIRIGEANTS ENSEMBLEIQ

PRÉSIDENT DU CONSEIL
D'ADMINISTRATION

Alan Glass

PRÉSIDENT ET CHEF DE LA DIRECTION

David Shanker

DIRECTEUR DE L'EXPLOITATION
ET DIRECTEUR FINANCIER

Richard Rivera

DIRECTEUR DE LA MARQUE

Korry Stagnito

PRÉSIDENTE, ENSEMBLEIQ
CANADA

Jennifer Litterick

PRÉSIDENT DES SOLUTIONS
D'ENTREPRISE

Terese Herbig

DIRECTEUR DU NUMÉRIQUE

Joel Hughes

DIRECTRICE DES RESSOURCES
HUMAINES

Jennifer Turner

VICE-PRÉSIDENTE SENIOR,
INNOVATION

Tanner Van Dusen

SERVICE DE GESTION DES ABONNEMENTS

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

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

quebecpharmacie@professionsante.ca

Québec Pharmacie est diffusée 8 fois l'an.

Dépôt légal : Bibliothèque nationale du Québec,
Bibliothèque nationale du Canada ISSN 0826-9874.

Toutes les annonces de produits pharmaceutiques sur ordonnance ont été
approuvées par le Conseil consultatif de publicité pharmaceutique.



Québec Pharmacie

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

N'hésitez pas à exprimer votre opinion !



cleduc@ensembleiq.com