

Rédaction

Peter Dvorak, Pharm. D., DESS, CTH, CPPPL,
Pharmacie Dvorak et Leroux, Pincourt, Québec.

Révision

Louise Mallet, professeure titulaire de clinique.
Faculté de pharmacie, Université de Montréal, pharmacienne
en gériatrie, Centre universitaire de santé McGill.



Comment optimiser la pharmacothérapie chez les patients polymédicamentés en pharmacie communautaire

Objectifs d'apprentissage

1. Détecter les patients polymédicamentés adultes et âgés non fragiles, pouvant bénéficier d'une révision de la pharmacothérapie.
2. Déterminer les médicaments potentiellement inappropriés (MPI) chez ces patients.
3. Savoir intervenir afin d'optimiser la thérapie médicamenteuse et de réduire les réactions indésirables aux médicaments (RIM).

Résumé

Grâce à son accessibilité et à une vue d'ensemble du dossier pharmacologique du patient, le pharmacien communautaire joue un rôle de premier plan pour la révision et l'optimisation de la pharmacothérapie auprès d'une clientèle polymédicamentée de plus en plus nombreuse. Le présent article abordera, en premier lieu, les impacts négatifs sur les patients polymédicamentés, suivis des bienfaits démontrés ou potentiels d'une

Responsables de cette chronique

Thi Thanh Yen Nguyen, B. Pharm., D. E. S. S.
Alice Collin, B. Pharm., D. E. S. S., M. Sc.

Texte original : 26 janvier 2021

Texte final : 21 juin 2021

*L'auteur et la réviseure ne déclarent
aucun conflit d'intérêts lié à la rédaction
de cet article.*

> optimisation de la thérapie par le pharmacien. Par la suite, nous discuterons des principaux médicaments et classes de médicaments potentiellement inappropriés pour certaines catégories de patients. Enfin, nous proposerons un outil pratique d'optimisation de la pharmacothérapie à l'aide d'opinions pharmaceutiques.

Introduction

Ces dernières décennies, le nombre d'ordonnances n'a cessé d'augmenter à l'échelle planétaire^{1,2}. Les personnes âgées sont aujourd'hui la principale clientèle consommatrice

de médicaments, résultat de plusieurs facteurs, tels que les maladies chroniques dont elles sont atteintes, l'espérance de vie augmentée ainsi que l'explosion du nombre de traitements médicamenteux curatifs et surtout prophylactiques offerts^{1,2}. Aujourd'hui, aux États-Unis, les personnes de plus de 65 ans consomment plus du tiers des médicaments prescrits¹. Au Canada, ces mêmes personnes représentent 17 % de la population, mais engendrent 40 % des dépenses liées aux médicaments prescrits³. Les aînés canadiens (incluant les données du Québec depuis 2016) prennent en moyenne 6,9 médicaments prescrits, plus du quart consomment 10 catégories de médicaments ou plus, et 8,4 % prennent 15 catégories et plus³.

La polymédication, ou polypharmacie, traditionnellement définie comme une prise de cinq médicaments chroniques ou plus, augmente le risque de réactions indésirables aux médicaments (RIM), d'interactions médicamenteuses, d'interactions médicament-maladie et de prescriptions médicamenteuses inappropriées (PMI)^{2,4,5}. Au Canada, le nombre de médicaments prescrits aux personnes âgées est le principal facteur en cause dans les hospitalisations liées aux RIM⁶. En 2016, 0,7 % des personnes âgées ont été hospitalisées en raison d'une RIM³. Ce taux affichait une hausse importante chez les personnes âgées utilisant plus de médicaments. En effet, les personnes âgées qui prenaient 10 catégories de médicaments différentes ou plus représentaient 21,1 % de la population âgée; or, elles représentaient

58,6 % des hospitalisations en raison d'une RIM³. Les personnes âgées qui se voyaient prescrire 10 à 14 catégories de médicaments risquaient cinq fois plus d'être hospitalisées en raison d'une RIM que celles à qui l'on prescrivait une à quatre catégories de médicaments (après ajustement en fonction d'autres facteurs). Ce risque était par ailleurs huit fois plus élevé pour celles qui s'étaient vu prescrire 15 catégories de médicaments ou plus³. Les trois catégories de médicaments impliqués dans les hospitalisations causées par des RIM étaient les anticoagulants (23,9 %), les antinéoplasiques (12,5 %) et les analgésiques opioïdes (8,1 %)³.



CAS CLINIQUE N° 1 – 1/2

Lors de votre rencontre avec Mme IL au bureau de la pharmacie communautaire, vous procédez à la révision annuelle de sa pharmacothérapie.

Voici les données dont vous disposez actuellement.

Mme IL ♀ 71 ans, 1,65 m, 70 kg, IMC : 25,7, pleinement autonome dans ses activités de la vie quotidienne.

ATCD : Diabète type 2 (2012), HTA, ménopause (hystérectomie 1997), RGO (2015), dépression (2012), insomnie (2000).

Habitudes de vie : Pas de tabac, pas de drogues, pas de EtOH (alcool éthylique). RX :

- Metformine 1000 mg BID
- Glyburide 2,5 mg BID
- Ramipril 10 mg DIE
- Paroxétine 30 mg DIE
- Estrace 0,5 mg die
- Vitamine D 10 000 UI 1x/semaine
- Pantoprazole 40 mg DIE
- Zopiclone 7,5 mg DIE HS PRN
- MVL : Acétaminophène 500 mg 1-2 comprimés Q8H PRN si douleurs musculaires ou arthrosiques
- Sennosides AB 8,6 mg, 1-2 comprimés hs PRN si constipation
- Substitut de salive en vaporisateur buccal : 1-2 vaporisations PRN si bouche sèche
- PSN : Aucun

TA moyenne : 125/74

Valeurs de laboratoire : HbA1c : 6,5 % (10/2020); DFG_e : 81 ml/min/1,73 m²; FSC : N; enzymes hépatiques : N; Na sérique : 139 mEq/L; TSH : 3,2 mU/L; albumine sérique : 41g/L; créatinine sérique : 67 µmol/L; Mg sérique : 0,9 mmol/L; B12 sérique : non disponible.

Lors de l'entrevue, la patiente se plaint d'étourdissements occasionnels chez elle, avec histoire de deux chutes sans blessure, de constipation occasionnelle qu'elle traite elle-même et de bouche sèche. Elle n'a présentement aucun symptôme de RGO ou de dyspepsie. Elle n'a pas d'histoire d'ulcère ni de saignement digestif.

Comment pouvez-vous optimiser la thérapie de cette patiente ?

Abréviations : IMC : Indice de masse corporelle; ATCD : Antécédents; HTA : Hypertension artérielle; RGO : Reflux gastro-œsophagien; MVL : médicaments en vente libre; PSN : Produits de santé naturels; FSC : Formule sanguine complète

Les PMI sont aussi une cause importante et évitable d'hospitalisations, de diminution de la qualité de vie, d'augmentation de la morbi-mortalité et de coûts pour le système de santé⁷. Le coût annuel des médicaments considérés comme potentiellement inappropriés pour les personnes âgées a été estimé à 419 millions \$ (75 \$ par Canadien âgé) en 2013⁸.

La PMI peut se définir comme une surprescription (médicament sans indication ou duplication), une prescription inadaptée (durée, dose, duplication, interactions médicament-médicament, médicament-pathologie) ou une sous-prescription (omission d'un traitement indiqué)^{2,9,10,11}. De plus, un traitement médicamenteux, pertinent à un moment donné, peut devenir non indiqué ou non optimal lorsque l'état physiopathologique du patient change. Un médicament peut devenir non optimal en raison des changements physiologiques associés à l'âge (tel qu'une sulfonylurée chez le patient âgé), si sa fonction rénale ou hépatique diminue (metformine avec DFG inférieur à 30 mL/min), si une nouvelle pathologie ou un nouveau résultat de laboratoire survient (interaction médicament-pathologie tel que l'hydrochlorothiazide, et nouveau diagnostic d'arthrite goutteuse ou hyperuricémie), ou encore si un nouveau médicament est introduit (interaction médicament-médicament)^{12,13}. Enfin, certains médicaments, prescrits pour une durée de temps déterminée (plusieurs semaines ou mois), comme les IPP ou les benzodiazépines, peuvent finir par devenir chroniques en étant represcrits et « tenus pour acquis », considérés comme des traitements chroniques. Ces traitements sont aussi appelés prescriptions en « héritage »¹⁴.

Étant donné que le concept de traitement optimal peut varier dans le temps, une révision régulière de la médication n'est pas seulement pertinente, mais nécessaire¹⁵. La fréquence de la révision de la pharmacothérapie devra être déterminée par le clinicien selon des critères prédéfinis (âge, échelle de fragilité, nombre de médicaments actifs, complexité de la thérapie, etc.), car il n'existe pas, à notre connaissance, de lignes directrices claires dans la littérature scientifique actuelle. Le pharmacien communautaire qui voit son patient tous les un à trois mois est dans une position privilégiée pour optimiser sa pharmacothérapie.

La révision de la médication permet de réduire les problèmes liés aux médicaments, favorise l'adhésion au traitement et renforce les connaissances des patients sur leur médication. Par contre, des revues systématiques de la littérature médicale et des méta-analyses de 2015, 2016 et 2018 concluent que les effets de cette révision de la pharmacothérapie sont minimes sur les enjeux cliniques, qu'il n'y a pas d'effet sur l'amélioration de la qualité de vie et qu'on ne peut tirer de conclusions claires sur les avantages économiques de cette intervention^{16,17,18,19}. Selon les mêmes auteurs, la faible quantité d'études sur le sujet ne permet pas de prouver clairement les bénéfices, mais les données probantes émergentes sont positives.

Enfin, une revue de la littérature scientifique récente de 2020, affirme que les interventions cliniques (consultations et éducation surtout) des pharmaciens communautaires américains ont produit des bénéfices cliniques significatifs chez les patients affectés par les pathologies suivantes : diabète, hypertension, dyslipidémie, insuffisance cardiaque, MPOC, asthme et VIH²⁰. D'autres études menées sur des populations spécifiques (âge, groupes de pathologies, etc.) sont nécessaires, afin de cibler des catégories de patients pour lesquels la revue de la médication aurait les avantages les plus significatifs.

La déprescription, qui se définit comme un processus de réduction ou d'arrêt des médicaments qui ne sont plus bénéfiques ou peuvent être nuisibles, diminue les PMI, réduit le nombre de chutes et tend à réduire la mortalité chez les patients de 65 à 80 ans. Elle s'avère généralement sécuritaire pour le patient. Par contre, on n'a pas encore clairement démontré une diminution des hospitalisations ni une amélioration de la qualité de vie^{2,21,22,23,24}.

Outils d'optimisation de la thérapie médicamenteuse

La révision du traitement pharmacologique ne vise pas nécessairement une déprescription, mais plutôt une optimisation du traitement afin d'éliminer les PMI et de limiter les RIM². Plusieurs auteurs stipulent que, traditionnellement, la polypharmacie est perçue négativement, sous-entendant que le patient prend trop de médicaments. ➤

I DÉFINITION DES CRITÈRES DE BEERS ET STOPP/START^{12,25}

Critères de Beers	Critères définis par un consensus d'experts de l'American Geriatrics Society et portant sur une liste explicite de médicaments ou classes de médicaments à éviter et/ou utiliser avec précaution par la personne de 65 ans et plus. La version révisée date de 2019 et contient six tableaux, soit : Médicaments potentiellement inappropriés chez le patient âgé; Interactions médicament-maladie ou médicament-syndrome; Médicaments à utiliser avec précaution par le patient âgé; Interactions médicament-médicament à éviter chez le patient âgé; Médicaments à éviter ou dont la dose devrait être réduite chez le patient âgé avec fonction rénale diminuée; Médicaments ayant une forte activité anticholinergique.
Critères STOPP/START	Critères servant à établir un lien systématique entre un médicament ou une classe thérapeutique et une condition médicale. Les critères STOPP permettent de détecter les prescriptions inappropriées en raison d'une mauvaise utilisation ou d'une surutilisation du médicament, favorisant une situation où les risques du traitement surpassent potentiellement ses bénéfices. Les critères START permettent de détecter des situations où un médicament est sous-utilisé ou manquant, alors qu'il s'avère nécessaire. La version 2 date de 2015 et comprend 115 critères. La liste n'a pas été mise à jour depuis 2015.



CAS CLINIQUE N° 1 – 2/2

À la suite de l'analyse du dossier de Mme IL, vous constatez que cette dernière prend plusieurs médicaments inappropriés pour son âge et ses problèmes de santé. Les interventions au points 1, 2 et 3 concernant les étourdissements et la prévention des chutes sont à prioriser, car les conséquences d'une chute avec fracture peuvent être désastreuses dans son cas.

1. La patiente présente plusieurs effets indésirables anticholinergiques (bouche sèche, constipation, étourdissements avec chutes). Il est possible que la paroxétine aux propriétés hautement anticholinergiques soit la cause de ces effets indésirables. La patiente pourrait bénéficier d'un changement pour un autre ISRS, par sevrage croisé, car cette classe semble plus sécuritaire pour les patients âgés. Un monitoring de la natrémie devra être effectué. La cessation de la paroxétine pourra aussi contribuer à cesser les sennosides et le vaporisateur buccal pour xérostomie, car ces médicaments font partie d'une cascade médicamenteuse.
2. La zopiclone, tout comme les benzodiazépines, peut augmenter le risque de chutes, d'ataxie, de délirium, de fractures, de visites à l'urgence, d'hospitalisations et d'accidents de véhicules motorisés. La patiente étant pleinement autonome, le risque d'accident de la route n'est pas négligeable. Le sevrage devra être graduel étant donné qu'elle prend cette molécule depuis plusieurs années. Une molécule plus sécuritaire telle que la trazodone, la mélatonine ou la mirtazapine à faible dose (15 mg ou moins) pourrait aussi être offerte.
3. Le glyburide peut provoquer des hypoglycémies prolongées chez les sujets âgés, ce qui pourrait expliquer les étourdissements de la patiente. On pourrait le remplacer par du gliclazide ou par une molécule d'une autre classe, telle qu'un inhibiteur de la DPP4.
4. Le pantoprazole était initialement prescrit pour un RGO, et ce, depuis cinq ans, alors que la patiente n'a plus de symptômes liés à cette pathologie. Vu l'absence d'historique de saignement digestif, un arrêt de l'IPP peut être tenté avec observation du retour des symptômes de RGO.
5. Les risques de la prise d'œstrogènes oraux chez une patiente de plus de 65 ans semblent dépasser les bénéfices. L'arrêt graduel du Estrace pourrait être tenté et des œstrogènes vaginaux topiques pourraient être offerts à la patiente si elle souffre de vaginite atrophique, de cystites à répétition ou de vaginite atrophique.
6. Étant donné la prise de la metformine à long terme (2012) et vu qu'aucun résultat de B12 n'est inscrit au DSQ, un dosage sérique de B12 serait indiqué lors du prochain bilan sanguin.

> Selon ces mêmes auteurs, une polypharmacie peut être nécessaire et pertinente chez certains patients. On parlera alors de « polypharmacie appropriée », comparativement à « polypharmacie inappropriée », laquelle devrait être optimisée lors d'une révision de la thérapie^{2,4,11,16}. La déprescription devient, par conséquent, un outil parmi d'autres pour éviter les PMI, et non un objectif en soi.

Avant de procéder à une révision de la thérapie, le pharmacien communautaire doit avoir accès à un dossier-patient complet, comprenant la taille et un poids récent (moins d'un an), toutes les pathologies, les résultats de laboratoire, l'indication pour chacun des médicaments prescrits, les médicaments en vente libre (MVL) et les produits de santé naturels (PSN), l'adhésion au traitement, ainsi que le score de fragilité et l'historique des chutes et de délirium pour les patients âgés. Il doit aussi définir les cascades médicamenteuses, soit des médicaments prescrits pour contrer les effets indésirables d'autres médicaments prescrits (p. ex., IPP permettant de diminuer les symptômes, GI causée par un AINS prescrit pour une douleur chronique). La documentation des cascades médicamenteuses permet d'établir les médicaments qui ne seront plus indiqués si le médicament causal est cessé¹⁴. Plusieurs outils ont été mis au point pour définir les médicaments potentiellement inappropriés, les plus utilisés en Amérique du Nord étant les critères de Beers et les critères STOPP/START qui ciblent la population âgée^{12,25}. Ils sont résumés dans le **Tableau 1**. Le présent article tentera de faire une description des principaux PMI rencontrés dans la pratique de la pharmacie communautaire, des options alternatives possibles, ainsi que du monitoring approprié.

Méthode utilisée

Afin d'aider le clinicien à définir les PMI que l'on retrouve le plus fréquemment en pharmacie communautaire, l'auteur de l'article s'est limité aux 50 médicaments et/ou classes de médicaments les plus prescrits au Canada en 2017, tels que définis par le Canadian Institute for Health Information. Les PMI ainsi

définies ne sont pas exclusives aux patients de 65 ans et plus, bien que la majorité d'entre elles concerne cette catégorie d'âge. Les patients âgés ciblés dans le présent article sont des patients non fragiles qui figurent dans les catégories 1 à 4 sur l'échelle de fragilité clinique de Rockwood, soit respectivement : très en forme, en forme, se débrouillent bien et vulnérables.

Les patients fragiles, soit ceux des catégories 5 à 8 sur l'échelle de fragilité clinique de Rockwood, ont des particularités en pharmacothérapie qui dépassent le cadre de cet article et mériteraient d'être décrites de façon plus détaillée dans une publication future.

Les lignes directrices principalement utilisées pour la rédaction de cet article sont les critères de Beers (mis à jour en 2019), les critères STOPP/START de 2015, les Lignes directrices de Hypertension Canada de 2020, les Lignes directrices de 2020 de prise en charge de la goutte de l'American College of Rheumatology, les « Clinical Practice Guidelines Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults » de Diabète Canada de 2018, les algorithmes de déprescription de l'Institut de recherche Bruyère (deprescribing.org) et l'application Medstopper (medstopper.com). Le **Tableau II** résume les principales PMI selon chaque médicament ou classe de médicaments, et suggère une méthode d'interventions auprès du prescripteur sous forme d'opinions pharmaceutiques. Les sections qui suivent abordent les principales PMI pour chaque catégorie de médicaments.

Benzodiazépines (BZD) et hypnotiques type Z

(BZD à durée d'action courte ou intermédiaire : alprazolam, bromazépam, lorazépam, oxazépam, témozépam, triazolam; BZD à longue durée d'action : chlórdiazépoxide, clobazam, clonazépam, clorazépate, diazépam, flurazépam, nitrazépam).

Les benzodiazépines sont encore largement utilisées par les personnes âgées canadiennes, avec un taux d'utilisation général de 12,9 % et un taux chronique de 6,1 % en 2016³. Les critères de Beers 2019 suggèrent d'éviter les benzodiazépines (Qualité de preuve [QP] : Modérée; Force des recommandations [FR] : Forte) chez les patients de 65 ans en toute circonstance, sauf pour les indications suivantes : trouble du comportement en sommeil paradoxal (TCSP), prévention des convulsions, sevrage (alcool et benzodiazépines), anxiété généralisée sévère et sédation périopératoire²⁵. Chez les personnes âgées, les benzodiazépines, à courte, intermédiaire ou longue durée d'action, augmentent les risques de dépendance physique, de détérioration cognitive, de délirium, de chutes, de fractures et d'accidents de véhicule motorisé^{12,25}.

Les critères STOPP/START.v2 suggèrent de limiter l'utilisation de toute benzodiazépine à quatre semaines ou moins chez la personne de 65 ans et plus, pour les mêmes raisons que les critères de Beers¹². Par contre, ils ne spécifient pas pour quelles indications les benzodiazépines peuvent ou ne peuvent pas être utilisées, contrairement aux critères de Beers¹². Étant donné le risque de syndrome de sevrage après une utilisation régulière de quatre semaines et plus, il est suggéré de procéder à une diminution graduelle de la dose. On recommande une réduction de 25 % toutes les deux semaines puis de 12,5 % vers la fin du traitement avec possibilité d'alterner, avec des jours sans médicaments²⁹. Le site deprescribing.org (Institut de recherche Bruyère) et le site [Medstopper.com](https://medstopper.com) proposent des méthodes de déprescription pour minimiser les symptômes de sevrage.

L'utilisation des hypnotiques Z (eszopiclone, zopiclone, zolpidem) chez les 65 ans et plus augmente le risque de chutes et d'ataxie (critères STOPP/START.v2), ainsi que de délirium, de fractures, de visites à l'urgence, d'hospitalisations et d'accidents de véhicules motorisés (critères de Beers 2019). Par conséquent, les deux organismes déconseillent leur utilisation. Le sevrage graduel se fait de la même façon que pour les benzodiazépines^{12,25,26}.

Les patients de 18-64 ans traités par les molécules décrites ci-haut depuis plus de quatre semaines pour une insomnie avec gestion des comorbidités sous-jacentes devraient se voir offrir une déprescription²⁹. Les effets indésirables possibles d'une utilisation à long terme sont les mêmes que chez les personnes âgées, mais à un degré moindre. La diminution de dose se fera de la même façon que chez les patients âgés²⁹.



MPI ou PMI	Interventions possibles ou suggérées	Opinion (DIN) au prescripteur
SYSTÈME NERVEUX CENTRAL		
Benzodiazépine ou hypnotique Z chez patient ≥ 65 ans pour insomnie primaire ou secondaire avec gestion des comorbidités. Benzodiazépine ou hypnotique Z > 4 semaines chez patient 18-64 ans pour insomnie primaire ou secondaire avec gestion des comorbidités.	Sevrage graduel de la benzodiazépine ou de l'hypnotique Z. Réduction de 25 % de la dose toutes les 2 semaines, puis 12 % toutes les 2 semaines vers la fin du traitement puis alternance avec jours sans médicaments. Monitoring: anxiété, insomnie rebond.	009996870 Opinion: sevrage benzodiazépines 009990180 Opinion: interrompre innocuité
ADT ou paroxétine chez patient ≥ 65 ans ou chez patient adulte avec démence, glaucome à angle aigu, trouble de la conduction cardiaque, HBP et rétention urinaire.	Remplacer par option plus sécuritaire, telle que ISRS, si troubles dépressifs ou anxieux. Passage d'un ADT à un ISRS par sevrage croisé. Monitoring: Na+ au début puis dans 2-4 semaines.	009990220 Opinion: substituer innocuité
Citalopram à dose > 20 mg/jour chez patient ≥ 65 ans. Escitalopram à dose > 10 mg/jour chez patient ≥ 65 ans.	Citalopram 20 mg ↓ dose à ≤ 20 mg/jour ou changer ISRS, car risque d'arythmie cardiaque Escitalopram 10 mg ↓ dose à ≤ 10 mg/jour ou changer ISRS, car risque d'arythmie cardiaque Monitoring: Na+, K+, Mg++ Si la dose doit être augmentée, ECG avant d'augmenter et après chaque augmentation de dose; éliminer facteurs modifiables et médicaments allongeant l'intervalle QTc.	009990200 Opinion: diminuer dose innocuité 009990200 Opinion: diminuer dose innocuité
Analgésique opioïde en association avec la gabapentine ou la prégabaline patient de ≥ 65 ans.	Éviter cette association sauf lors du passage de l'opioïde vers le gabapentinoïde. Monitoring: Sédation, faiblesse, confusion, chutes, dépression respiratoire.	009990180 Opinion: interrompre innocuité 009990280 Opinion: surveiller pharmacothérapie
Antipsychotique pour insomnie primaire ou insomnie secondaire avec prise en charge des comorbidités causales de l'insomnie.	Cesser (si traitement de < 6 semaines) ou diminuer graduellement avant de cesser. Diminuer dose par paliers de 25-50 % toutes les 1-2 semaines. Monitoring: insomnie ou anxiété rebond.	009990180 Opinion: interrompre innocuité 009990200 Opinion: diminuer dose innocuité
Antipsychotique depuis 3 mois et plus pour SCPD.	Diminuer graduellement avant de cesser. Diminuer dose par paliers de 25-50 % toutes les 1-2 semaines ou plus lentement si SCPD initiaux graves. Monitoring: symptômes de sevrage, soit psychose, agressivité, agitation, délires, hallucinations. Bienfaits attendus: vivacité et démarche améliorée, diminution des chutes et des symptômes extrapyramidaux.	009990180 Opinion: interrompre innocuité 009990200 Opinion: diminuer dose innocuité
IAChe ou mémantine depuis 12 mois et plus, et détérioration cognitive/fonctionnelle significative depuis 6 mois.	Diminuer graduellement avant de cesser. Diminuer dose de moitié toutes les 4 semaines ou selon doses disponibles commercialement. Monitoring: Fonction cognitive et symptômes neuropsychiatriques, soit agitation, agressivité, hallucinations.	009990180 Opinion: interrompre innocuité

Abréviations : Voir tableau IIIg

> Antidépresseurs tricycliques (ADT) (amitriptyline, clomipramine, désipramine, doxépine, imipramine, nortriptyline, trimipramine) et paroxétine (ISRS dont la structure s'apparente à celle des ADT).

Les ADT ainsi que la paroxétine sont des molécules hautement anticholinergiques causant une importante sédation et de l'hypotension orthostatique, et augmentant le risque de chutes. Selon les critères de Beers 2019, on suggère de proscrire leur utilisation chez les personnes âgées (QP: Élevée; FR: Forte) à l'exception de la doxépine, à la dose de

MPI ou PMI	Interventions possibles ou suggérées	Opinion (DIN) au prescripteur
SYSTÈME NERVEUX CENTRAL		
IAChe ou mémantine depuis 12 mois et plus et aucun bénéfice (amélioration, stabilisation ou réduction du taux de détérioration) du traitement observé.	Diminuer graduellement avant de cesser. Monitoring: anxiété, insomnie rebond..	009990180 Opinion: interrompre innocuité
IAChe ou mémantine depuis 12 mois et plus, et démence sévère/terminale ou espérance de vie limitée.	Diminuer graduellement avant de cesser. Monitoring: idem à ligne ci-dessus.	009990180 Opinion: interrompre innocuité
IAChe chez patient ≥ 65 ans avec ATCD de bradycardie persistante (< 60 bpm), bloc de conduction cardiaque, syncopes récidivantes, médicaments bradycardisants (bêtabloquants, BCC cardiosélectifs, digoxine) ou pour l'asthme.	Cesser graduellement ou remplacer par un autre agent tel que mémantine, si indiqué. Monitoring mémantine: surveiller rash cutané au début du traitement, faire un suivi ophtalmique périodique.	009990180 Opinion: interrompre innocuité 009990220 Opinion: substituer innocuité
Anticholinergique puissant (score 3 sur échelles ARS, ACB, ADS, etc.) chez patient ≥ 65 ans ou chez adulte atteint de démence, d'un syndrome confusionnel ou d'une HBP, ou de rétention urinaire.	Cesser anticholinergique ou remplacer par médicament sans propriétés anticholinergiques. Monitoring: selon molécule choisie, amélioration des symptômes cognitifs et/ou urinaires.	009990220 Opinion: substituer innocuité 009990280 Opinion: surveiller pharmacothérapie 009990280 Opinion: surveiller pharmacothérapie
Score de 3 ou plus sur échelles d'évaluation du fardeau anticholinergique (ARS, ACB, ADS) chez patient de ≥ 65 ans.	Cesser ou remplacer les médicaments anticholinergiques afin de réduire le fardeau anticholinergique à score < 3. Monitoring: selon molécule choisie.	009990220 Opinion: substituer innocuité 009990180 Opinion: interrompre innocuité
Association de 3 médicaments ou plus agissant sur le SNC chez patient ≥ 65 ans soit: opioïdes, ISRS, IRSN, antipsychotiques, antiépileptiques, benzodiazépine, hypnotiques Z.	Diminuer le nombre de médicaments agissant sur le SNC. Monitoring: histoire de chute, de syncope.	009990140 Opinion: substituer inefficacité
Antipsychotiques, Carbamazépine, Oxcarbazépine, diurétiques, mirtazapine, ISRS, ADT, IRSN, tramadol et desmopressine chez patient ≥ 65 ans.	Risque de causer ou d'exacerber hyponatrémie ou SIADH. Monitoring: NA+ au début et 2-4 semaines postdébut et à chaque changement de dose. Monitoring: symptômes: faiblesse, somnolence, confusion, irritabilité, céphalées, nausées.	009990280 Opinion: surveiller pharmacothérapie

Abréviations : Abréviations : Voir tableau IIIg

6 mg ou moins en tant que sédatif²⁵. Selon les critères STOPP/START version 2, il convient d'éviter les ADT comme traitement de première intention pour une dépression, car les ISRS (inhibiteurs du recaptage de la sérotonine) représentent une option alternative plus sécuritaire. Les ADT ne seront donc utilisés que si toutes les autres options de traitement sont épuisées^{12,25,26}. Aussi, les ADT sont à éviter en présence d'une démence, d'un glaucome à angle aigu, d'un trouble de conduction cardiaque, d'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) et de rétention urinaire chez les patients de tout âge, puisqu'ils peuvent aggraver ces pathologies^{12,25,26}.

Antipsychotiques de première et seconde génération

Les antipsychotiques (AP) sont couramment utilisés chez les patients âgés pour maîtriser les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD). On





PRINCIPAUX MPI OU PMI EN PHARMACIE COMMUNAUTAIRE ET INTERVENTIONS POSSIBLES^{12,25,71-77}

MPI ou PMI	Interventions possibles ou suggérées	Opinion (DIN) au prescripteur
SYSTÈME ENDOCRINIEN		
Estrogènes oraux ou transdermiques chez patiente ≥ 65 ans.	Remplacer par estrogènes vaginaux si symptômes locaux ou options plus sécuritaires si symptômes vasomoteurs. Sevrage : diminution de dose par paliers de 25 % par semaine. Monitoring : symptômes vasomoteurs, insomnie et anxiété.	009990220 Opinion : substituer innocuité 009990180 Opinion : interrompre innocuité
Estrogènes oraux ou transdermiques sans progestatifs chez patiente non hystérectomisée.	Ajouter progestatif oral ou transdermique. Monitoring : Bilan hépatique, TA, saignements vaginaux anormaux.	009990270 Opinion : ajouter effets secondaires
Sulfonylurées à longue durée d'action (glyburide, glimépiride) chez patient ≥ 65 ans.	Remplacer par gliclazide ou autre agent (i-DPP4, metformine, etc.). Monitoring : Fonction rénale, HbA1c.	009990220 Opinion : substituer innocuité
Metformine et pas de dosage B12 récent.	Monitoring : B12 sérique une fois par an, fonction rénale tous les 6-12 mois, hémoglobine annuellement, HbA1c tous les 6-12 mois si stable.	009990280 Opinion : surveiller pharmacothérapie
Metformine et DFGe 30-45 mL/min/1,73 m ² . Metformine et DFGe 15-29 mL/min/1,73 m ² .	↓ la dose à la dose maximale de 1000 mg par jour. ↓ la dose à la dose maximale de 500 mg par jour. Monitoring : Fonction rénale tous les 3 mois.	009990200 Opinion : diminuer dose innocuité
Metformine et DFGe < 15 mL/min/1,73 m ² .	Cesser metformine et remplacer par un autre agent (i-DPP4 à dose ajustée, insuline). Monitoring : selon molécule choisie.	009990220 Opinion : substituer innocuité
Metformine et intolérance gastro-intestinale	↓ dose ou arrêt de 1 semaine ou jusqu'à résolution, puis reprise graduelle. Tenter la metformine à action prolongée. Monitoring : résolution des effets indésirables gastro-intestinaux.	009990200 Opinion : diminuer dose innocuité 009990220 Opinion : substituer innocuité
Corticothérapie systémique (prednisone, etc.) > 3 mois chez patient ≥ 65 ans.	Ajouter Ca++, vitamine D et bisphosphonates en prévention d'ostéoporose cortico-induite. Monitoring bisphosphonates : début puis annuellement : créatinine, phosphatase alcaline, phosphore, calcémie corrigée, vitamine D sérique, suivi dentaire.	009990270 Opinion : ajouter effet secondaire

Abréviations : Abréviations : Voir tableau IIIg

> observe aussi que la quétiapine est de plus en plus prescrite et de façon inappropriée pour traiter l'insomnie primaire ou secondaire en raison de ses propriétés sédatives²⁷.

Les antipsychotiques peuvent entraîner des effets indésirables graves, dont un risque accru d'accident vasculaire cérébral (AVC) et de mortalité globale, une détérioration des fonctions cognitives chez un patient atteint de démence ou un gain pondéral. Ils peuvent aussi précipiter ou aggraver un diabète de type 2²⁷. De plus, ils augmentent le risque de somnolence diurne, de confusion, d'hypotension, d'effets extrapyramidaux et de chutes^{12,27}. Pour ces raisons, il est recommandé de tenter une déprescription chez un patient traité par un AP depuis trois mois et plus, pour les SCDP. La même approche s'applique chez les patients traités pour une insomnie primaire ou secondaire, si les comorbidités sous-jacentes sont prises en charge, et ce, quelle que soit la durée du traitement, compte tenu des risques importants associés à ces molécules^{12,25,27}. Une réduction graduelle de la dose de l'ordre de 25 % à 50 % toutes les une à deux semaines est suggérée. Pour l'insomnie traitée par un AP depuis moins de six semaines, une cessation du médicament sans réduction de dose est possible²⁷.



PRINCIPAUX MPI OU PMI EN PHARMACIE COMMUNAUTAIRE ET INTERVENTIONS POSSIBLES^{12,25,71-77}

MPI ou PMI	Interventions possibles ou suggérées	Opinion (DIN) au prescripteur
SYSTÈME GASTRO-INTESTINAL		
IPP ≥ 8 semaines pour RGO, œsophagite légère à modérée, dyspepsie ou ulcère gastro-duodénal non compliqué, H.pylori traité ou indication inconnue et symptômes résolus.	Cesser l'IPP et utilisation PRN, et réévaluer si retour des symptômes. ↓ la dose ou utiliser 1 jour/2. Monitoring : symptômes dyspepsie, RGO, douleur épigastrique, perte d'appétit, perte de poids.	009990180 Opinion : interrompre innocuité 009990200 Opinion : diminuer dose innocuité
IPP traitement chronique et pas de Mg ou B12 sérique récents au dossier.	Monitorer B12 sérique une fois/an. Monitorer Mg sérique une fois/an si patient prend diurétiques ou patient ≥ 65 ans.	009990280 Opinion : surveiller pharmacothérapie 009990280 Opinion : surveiller pharmacothérapie
Métoclopramide chez patient ≥ 65 ans.	Éviter usage à long terme sauf si gastroparésie (12 semaines maximum), sauf rares exceptions. Risque d'effets extrapyramidaux et dyskinésie tardive en utilisation prolongée chez patient âgé. Monitoring : Fonction rénale, effets extrapyramidaux.	009990220 Opinion : substituer innocuité
AAS chronique à dose antiplaquettaire chez patient ≥ 65 ans avec ATCD d'ulcère gastro-duodénal.	Ajouter gastroprotection (IPP ou misoprostol) Monitoring : Mg+ et B12 au début puis annuellement.	009990270 Opinion : ajouter effet secondaire
Analgesique opioïde chronique sans laxatif chez patient de ≥ 65 ans	Ajouter un laxatif osmotique ou stimulant Monitoring : Fréquence et consistance des selles, apparition de diarrhée.	009990270 Opinion : ajouter effet secondaire

Abréviations : Abréviations : Voir tableau IIIg

Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IACHe) (donépézil, rivastigmine, galantamine) et mémantine

Ces agents sont utilisés pour le traitement des démences, soit la maladie d'Alzheimer, la démence vasculaire (sauf la mémantine), la démence à corps de Léwy et la démence liée à la maladie de Parkinson. Leur efficacité est relativement modeste pour les fonctions cognitives et les activités de la vie quotidienne. Les effets indésirables gastro-intestinaux de nature cholinergique (nausées, diarrhée et anorexie) ainsi que les étourdissements, la confusion, l'agitation, l'insomnie, la perte de poids et les chutes limitent leur utilisation²⁸. Les IACHe ne doivent pas être utilisés chez les patients âgés avec antécédent de bradycardie persistante (< 60 bpm), de bloc auriculoventriculaire du premier degré ou plus important, de syncopes récidivantes inexplicables et de médicaments bradycardisants (béta-bloquants, BCC et digoxine)¹².

L'Université de Sydney et l'Institut de recherche Bruyère (Canada) ont mis au point un protocole de déprescription pour ces agents. Ainsi, un patient traité durant 12 mois ou plus devrait être réévalué. S'il ne présente aucune amélioration ou stabilisation de la maladie, ou si on observe une détérioration cognitive ou fonctionnelle significative durant six mois, ou encore une démence avancée/terminale ou une espérance de vie limitée, une déprescription graduelle est recommandée²⁹. La diminution de la dose se fera par paliers de 50 % toutes les quatre semaines jusqu'à obtenir la plus petite dose disponible ou, selon les doses commerciales disponibles (timbre de rivastigmine), toutes les quatre semaines jusqu'à obtenir la plus faible dose commerciale disponible, puis cessation²⁹.

Estrogènes oraux et transdermiques (estradiol, œstrogènes conjugués)

Ces formulations devraient être évitées si la patiente de 65 ans et plus a des antécédents de cancer du sein ou d'épisode thromboembolique veineux, car il y a risque accru de ➤

MPI ou PMI	Interventions possibles ou suggérées	Opinion (DIN) au prescripteur
SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE		
HCTZ pour traitement de l'hypertension systolique et/ou diastolique.	Changer pour indapamide ou chlorthalidone. Monitoring : TA, fonction rénale initialement puis toutes les 6-12 mois, glycémie initialement puis annuellement, électrolytes 1 semaine après début puis annuellement, acide urique dans 2-6 semaines. Chlorthalidone : débiter à dose faible chez patient âgé; peut être donné tous les 2 jours.	009990140 Opinion : substituer inefficacité
HCTZ chez patient atteint d'hyperuricémie ou de goutte.	Changer pour autre antihypertenseur idéalement non thiazidique. Monitoring : TA, acide urique et selon médication choisie.	009990220 Opinion : substituer innocuité 009996010 Opinion : substituer interaction
Diurétiques épargneurs de potassium (amiloride, triamtrène, spironolactone) chez patient ≥ 65 ans avec ClCr < 30 mL/min.	Éviter, car risque d'hyperkaliémie.	009990180 Opinion : interrompre innocuité
Association d'un IECA ou d'un ARA avec un diurétique épargneur de potassium (triamtrène, amiloride, spironolactone) ou du TMP-SMX chez patient ≥ 65 ans.	Risque d'hyperkaliémie. Ne pas utiliser en 1 ^{re} intention si DFG < 45 mL/min/1,73 m ² . Monitoring : K ⁺ : début du traitement ou augmentation de dose, puis après 1-2 semaines, puis 3-4 semaines après stabilisation, puis tous les 6-12 mois. Monitoring symptômes : troubles musculaires, arythmies, anomalies à l'ECG.	009990280 Opinion : surveiller pharmacothérapie
IECA ou ARA chez patient atteint d'hyperuricémie ou de goutte.	Changer agent pour losartan. Monitoring : TA, créatinine, électrolytes semaine 1-2, 4-6, puis tous les 6-12 mois, acide urique.	009990140 Opinion : substituer inefficacité
Bêta-bloquant en monothérapie pour hypertension systolique et/ou diastolique chez patient ≥ 60 ans, sans comorbidité nécessitant l'utilisation d'un bêta-bloquant.	Changer pour autre agent de 1 ^{re} ligne, tel qu'un IECA, ARA, diurétique ou BCC. Monitoring : TA, tachycardie, anxiété et tremblements rebonds (sevrage bêta-bloquants). Monitoring spécifique à la molécule choisie.	009990140 Opinion : substituer inefficacité
Bêta-bloquant non sélectif (oral ou ophthalmique) chez patient atteint d'asthme ou de MPOC.	Changer pour bêta-bloquant cardio-sélectif ou changer de classe de médicaments. Monitoring : TA, tachycardie, anxiété et tremblements rebonds (sevrage bêta-bloquant). Monitoring spécifique à la molécule choisie.	009990220 Opinion : substituer innocuité 009996010 Opinion : substituer interaction
Bêta-bloquant chez patient diabétique ≥ 65 ans et ayant de fréquents épisodes d'hypoglycémie.	Viser un taux d'HbA1c entre 7,5 et 8,5 %. Monitoring : HbA1c tous les 3 mois, glycémie capillaire, symptômes neuroglycopeniques.	009990280 Opinion : surveiller pharmacothérapie
Bêta-bloquant chez patient ≥ 65ans en association avec diltiazem ou vérapamil pour traitement de l'HTA.	Éviter cette combinaison sauf en FA pour maîtriser fréquence cardiaque, tachycardie sinusale ou TPSV. Monitoring : pouls, holter cardiaque.	009990220 Opinion : substituer innocuité
Inhibiteurs α-adrénergiques (doxazosine, prazosine, térazosine) pour traiter l'hypertension chez patient ≥ 65 ans.	Éviter, car risque important d'hypotension orthostatique, sauf en dernier recours. Monitoring : TA, hypotension, étourdissements, chutes.	009990220 Opinion : substituer innocuité
Agonistes α-adrénergiques centraux (clonidine et méthylidopa) pour traiter l'hypertension chez patient ≥ 65 ans.	Éviter sauf en dernier recours : risque important d'hypotension orthostatique, bradycardie et effets indésirables sur le SNC. Monitoring : TA, pouls, hypotension, étourdissements, chutes.	009990220 Opinion : substituer innocuité
AAS chronique pour indication antiplaquettaire à dose > 81 mg par jour.	↓ dose à 80 ou 81mg Die (Ø preuve de plus d'efficacité à dose ↑)	009990200 Opinion : diminuer dose innocuité

Abréviations : Abréviations : Voir tableau IIIg

MPI ou PMI	Interventions possibles ou suggérées	Opinion (DIN) au prescripteur
SYSTÈME MUSCULOSQUELETTIQUE		
AINS chez patient ≥ 75 ans ou patient 18-64 ans sous warfarine ou patient 18-64 ans avec ATCD d'hémorragie digestive/perforation. Trois facteurs de risque ou plus de la colonne ci-dessous.	Cesser l'AINS (contre-indiqué). Changer pour autre agent non AINS. Changer pour célécoxib + gastroprotection. Monitoring : créatinine, électrolytes 1 semaine postdébut, FSC, bilan hépatique, TA.	009990220 Opinion : substituer innocuité 009990220 Opinion : substituer innocuité
AINS chez patient de 65-75 ans et/ou ATCD d'ulcère non compliqué et/ou plus d'un AINS et/ou antiplaquettaires, ISRS, corticostéroïdes Pos. et/ou comorbidités. Trois facteurs de risque ou plus augmente le risque d'hémorragie digestive à un niveau élevé : utiliser les recommandations de la colonne ci-dessus.	Ajouter gastroprotection (IPP ou misoprostol) Changer pour célécoxib. Monitoring : créatinine, électrolytes 1 semaine postdébut, FSC, bilan hépatique, TA.	009990270 Opinion : ajouter effet secondaire 009990220 Opinion : substituer innocuité
AINS ou célécoxib chez patient ≥ 65 ans avec HTA sévère ou angine instable ou insuffisance cardiaque (NYHA 3-4 ou Fr. éjection < 30 %).	Changer pour autre agent non AINS.	009990220 Opinion : substituer innocuité
AINS chez patient ≥ 65 ans avec DFG < 50 mL/min.	Changer pour autre agent non AINS.	009990220 Opinion : substituer innocuité
AINS ou célécoxib chez patient 18-64 ans avec DFG < 30 mL/min ou K ⁺ sérique > 5,5 mmol/L.	Changer pour autre agent non AINS.	009990220 Opinion : substituer innocuité
Kétorolac ou indométhacine chez patient ≥ 65 ans.	Changer pour autre AINS selon risque cardiovasculaire, digestif, rénal. Monitoring : créatinine, électrolytes et 1 semaine postdébut, FSC, bilan hépatique, TA.	009990220 Opinion : substituer innocuité
Acétaminophène chez patient ≥ 65 ans à la dose de 4 g/24 heures durant > 10-14 jours consécutifs.	↓ dose maximale à 3 grammes/24 heures. ↓ dose maximale à 2 grammes/24 heures si patient âgé fragile, ≥ 80 ans, alcoolisme, dénutrition, insuffisance hépatique légère à modérée, risque de déshydratation, poids < 50 kg.	009990200 Opinion : diminuer dose innocuité
Corticothérapie systémique (prednisone, etc.) > 3 mois chez patient ≥ 65 ans.	Ajouter Ca ⁺⁺ , vitamine D et bisphosphonates en prévention d'ostéoporose cortico-induite. Monitoring : bisphosphonates : début puis annuellement : créatinine, phosphatase alcaline, phosphore, calcémie corrigée, vitamine D sérique, suivi dentaire.	009990270 Opinion : ajouter effet secondaire

Abréviations : Abréviations : Voir tableau IIIg

> récurrence¹². Il faut aussi associer en tout temps un progestatif à un estrogène oral ou transdermique chez une patiente non hystérectomisée de tout âge afin de contrer l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre secondaire à la prise d'estrogènes¹².

Les critères de Beers, quant à eux, vont plus loin en recommandant d'éviter les estrogènes oraux et transdermiques chez toutes les patientes de 65 ans et plus, en raison de preuves d'un potentiel carcinogène (seins et endomètre) et d'un manque de données probantes sur les effets cardioprotecteurs et neuroprotecteurs (démences et maladie d'Alzheimer) (QP : Élevée; FR : Forte)²⁵. Malgré ces recommandations, 3,7 % de Canadiennes de plus de 65 ans sont encore sous traitement d'estradiol oral ou transdermique³. Les œstrogènes vaginaux (crème, comprimé vaginal, anneau) sont

>

MPI ou PMI	Interventions possibles ou suggérées	Opinion (DIN) au prescripteur
SYSTÈME RESPIRATOIRE		
BACA ou AMCA chez patient MPOC et symptômes non contrôlés ou non-adhésion au traitement.	Ajouter un BALA ou un AMLA. Monitoring: amélioration de dyspnée, toux, congestion bronchique, fatigue à l'effort.	009990260 Opinion: ajouter inefficacité
BALA en monothérapie chez patient MPOC et symptômes non contrôlés	Ajouter un AMLA. Monitoring: idem à ligne ci-dessus. AMLA: symptômes anticholinergiques.	009990260 Opinion: ajouter inefficacité
AMLA en monothérapie chez patient MPOC et symptômes non contrôlés	Ajouter un BALA. Monitoring: idem à ligne ci-dessus. BALA: glycémie chez diabétique, NA+,K+, TA et pouls.	009990260 Opinion: ajouter inefficacité

Abréviations : MPI : médicament potentiellement inapproprié; PMI : prescription médicamenteuse inappropriée; TCSP : trouble du comportement en sommeil paradoxal; ADT : antidépresseur tricyclique; HBP : hyperplasie bénigne de la prostate; ISRS : inhibiteur spécifique du recaptage de la sérotonine; i - DPP4 : inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4; DFGé : débit de filtration glomérulaire estimé; Mg : magnésium; IPP : inhibiteurs de la pompe à protons; RGO : reflux gastro-œsophagien; HCTZ : hydrochlorothiazide; ARA : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II; IECA : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; BCC : bloqueurs des canaux calciques; HbA1c : hémoglobine glyquée; ATCD : antécédents; TPSV : tachycardie paroxystique supraventriculaire; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens; HTA : hypertension artérielle; FA : fibrillation auriculaire; HTA : hypertension artérielle; SCPD : symptômes comportementaux et psychologiques de la démence; IAChe : inhibiteur de l'acétylcholinestérase; MPOC : maladie pulmonaire obstructive chronique; BALA : bêta2-agonistes à longue durée d'action; BACA : bêta2-agonistes à courte durée d'action; AMLA : antimuscarinique à longue durée d'action; AMCA : antimuscarinique à courte durée d'action; ECG : électrocardiogramme.

> une solution de rechange en cas de vaginite atrophique, de dyspareunie et de cystites à répétition^{12,25}. Chez la patiente avec antécédents de cancer du sein, il faut sopeser les risques et les bénéfices des estrogènes vaginaux à faible dose (moins de 25 mcg d'estradiol deux fois par semaine)²⁵. Afin d'éviter un rebond des symptômes vasomoteurs, d'insomnie et d'anxiété à l'arrêt des œstrogènes, il est suggéré de diminuer la dose par paliers de 25 % par semaine. En cas de symptômes rebonds, on pourra revenir au palier supérieur puis diminuer la dose plus lentement, tel que décrit dans l'application Medstopper.

Sulfonylurées (gliclazide, glimépiride, glyburide)

Les critères de Beers recommandent d'éviter d'utiliser des sulfonylurées à longue durée d'action (p. ex., glimépiride et glyburide) chez le sujet âgé, en raison d'un risque important d'hypoglycémie sévère et prolongée dans cette catégorie d'âge (QP : Élevée; FR : Forte)²⁵. Le gliclazide peut être une option plus sécuritaire pour autant que le DFGé soit supérieur à 30 mL/min³⁰. En effet, même si le gliclazide est acceptable pour les populations adultes ayant un DFGé supérieur à 15 mL/min, les risques d'hypoglycémie sont augmentés chez les patients avec un DFGé variant entre 15 et 29 mL/min, d'où une prudence accrue chez la population âgée³¹.

Les critères STOPP/START affichent les mêmes recommandations, mais ils ajoutent le gliclazide MR (formulation à libération prolongée) sur la liste des médicaments à éviter chez le patient de 65 ans et plus, pour les mêmes raisons que les critères de Beers¹², faisant du gliclazide en comprimé régulier la seule sulfonylurée acceptable pour les personnes âgées avec un DFGé supérieur à 30 mL/min.

Metformine

La metformine est le traitement de première intention du patient atteint de diabète de type 2 âgé, en raison de son efficacité pour diminuer l'HbA1c, de sa sécurité et de ses effets bénéfiques cardiovasculaires chez les patients en surpoids. Un monitoring de la pharmacothérapie sera nécessaire si le DFGé du patient baisse entre 30 et 45 mL/min (dose maximale de 1 gramme par jour), entre 15 et 29 mL/min (dose maximale de

500 mg par jour) ou à 15 mL/min, seuil en dessous duquel la molécule sera contre-indiquée en raison du risque accru d'acidose lactique³¹. En cas d'intolérance gastro-intestinale, il est suggéré d'augmenter graduellement la dose selon la tolérance ou de faire l'essai de la formulation à libération prolongée (Glumetza ou metformine ER) qui présente une meilleure tolérance GI que la formulation à libération immédiate³¹. Le traitement chronique par metformine provoque une déficience de la cyanocobalamine (B12) chez environ 7 % des patients, jusqu'à 30 % dans certaines études^{32,33}. Les taux sériques de B12 peuvent baisser aussi rapidement que trois à quatre mois après le début du traitement par la metformine, mais une déficience symptomatique de B12 sera généralement observée après 5 à 10 ans de traitement³⁴.

Un dosage périodique des niveaux sériques de B12 devrait être effectué une fois par année chez tous les patients sous traitement chronique par metformine³¹.

Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

(dexlansoprazole, ésoméprazole, lansoprazole, oméprazole, pantoprazole, rabéprazole)

Les IPP sont très fréquemment prescrits à la population adulte. Plus spécifiquement, 32 % de la population âgée est traitée par des IPP, le pantoprazole venant en tête de liste : 14,7 % des Canadiens de 75 à 84 ans en prennent³. Environ 40 % des patients qui en prennent n'ont pas d'indication documentée³⁵.

L'utilisation chronique de tous les IPP augmente le risque de déminéralisation osseuse et de fractures osseuses, d'infections pulmonaires, d'infections à *C. difficile* (colite pseudomembraneuse), ainsi que le risque de déficience en B12, magnésium, calcium et vitamine D, et ces risques sont accrus chez les personnes âgées^{25,36,37,38,39}. Une prise chronique est acceptable chez les patients âgés à haut risque de saignement digestif, telle qu'une prise chronique d'AINS et de corticostéroïdes oraux, d'antiplaquettaires ou d'anticoagulants chez les patients avec antécédents d'ulcère ou de reflux gastro-œsophagien (RGO) documenté, chez ceux qui souffrent d'œsophagite érosive ou de Barrett, ou de problèmes hypersécrétoires pathologiques (Zollinger-Ellison), ou encore chez les patients chez lesquels un arrêt de l'IPP cause un retour des symptômes de dyspepsie ou de RGO. Pour cette raison, selon les critères de Beers, on conseille d'éviter plus de huit semaines de traitement continu par IPP, sauf pour des patients à risque répondant aux critères décrits plus haut (QP : Élevée; FR : Forte). Selon les critères STOPP/START, il convient de diminuer la dose ou d'arrêter tout IPP à dose maximale prescrit durant plus de huit semaines pour un RGO ou un ulcère gastroduodénal non compliqué.

Le Réseau canadien pour la déprescription suggère de cesser les IPP chez tout patient âgé de 18 ans et plus, traité pour les pathologies suivantes : œsophagite légère à modérée ou RGO traité durant quatre à huit semaines (œsophagite guérie, symptômes maîtrisés), ulcère gastroduodénal traité pendant 2 à 12 semaines, symptômes gastrointestinaux ➤



CAS CLINIQUE N° 2 – 1/2

M. LP, 68 ans, se présente à la pharmacie avec une nouvelle ordonnance pour le traitement de la goutte. C'est sa deuxième crise de goutte en six mois et sa troisième en un an.

Il affirme avoir eu d'autres crises de goutte moins importantes dans le passé, qu'il avait traitées lui-même sans consulter. Vous validez la prescription suivante. RX :

- Colchicine 0,6 mg 2 cos STAT puis 1 comprimé BID x 3 mois
- Allopurinol 200 mg Die x 1 an

Le résumé du dossier-patient est le suivant :

- LP ♂ 68 ans, 1,75 m, 84 kg, IMC 27,4, pleinement autonome dans ses activités quotidiennes.
- ATCD : HTA (1995), hypercholestérolémie (2005), lombalgie chronique (1990)

TA : 137/86 mmHg (moyenne)

Valeurs de laboratoire : Ac. urique : 550 µmols/L (il y a 5 jours), DFGe (CKD-EPI) : 101 mL/min/1,73 m², Autres valeurs de laboratoire : normales

- RX : Ramipril 5 mg DIE
- HCTZ 25 mg DIE
- Amlodipine : 5 mg DIE
- Atorvastatine : 10 mg DIE
- Amitriptyline : 50 mg HS (lombalgie chronique)
- Vitamine D : 10 000 UI 1 fois par semaine
- CaCO₃ : 500 mg DIE
- Acétaminophène : 1 g Q8H pour douleur lombaire (pris régulièrement)
- Habitudes de vie : alcoolØ, tabacØ, droguesØ.
- MVL : Non
- PSN : Non

Ce nouveau diagnostic vous amène à réviser la médication actuelle du patient. Comment pouvez-vous optimiser sa pharmacothérapie en rapport avec cette nouvelle pathologie ?

> supérieurs sans endoscopie et sans symptômes pendant trois jours consécutifs et infection à *H. pylori* sans complications, traitée pendant deux semaines et asymptomatique⁴⁰.

L'approche de déprescription peut consister en l'arrêt de l'IPP, avec ou sans utilisation au besoin si retour des symptômes, une diminution de la dose ou une prise un jour sur deux, sans qu'aucune méthode ne soit supérieure aux autres. Cette approche est décrite en détail sur le site deprescribing.org et elle concerne tout patient âgé de plus de 18 ans⁴⁰.

L'hypomagnésémie peut être causée par la prise chronique d'IPP, surtout après un an de thérapie, et elle est accentuée chez les patients prenant aussi des diurétiques^{41,42,43,44}. Il est alors suggéré de procéder à un dosage de magnésium sérique avant d'entreprendre un traitement chronique par IPP, annuellement par la suite chez cette catégorie de patients⁴⁵.

La prise chronique d'IPP durant plus de deux ans semble augmenter le risque de déficience en B12⁴⁶. Le dosage annuel de B12 sérique doit être considéré chez les patients âgés utilisateurs chroniques d'IPP⁴⁶.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (Sélectifs COX2 : célécoxib; Non sélectifs : diclofénac, étodolac, indométhacine, kétorolac, sulindac, acide méfénamique, floctafénine, nabumétone, méloxicam, piroxicam, ténoxica, flurbiprofène, ibuprofène, kétoprofène, naproxène, acide tiaprofénique, AAS, diflunisal.)

Les AINS se classaient en 2016 au sixième rang des médicaments liés aux hospitalisations des personnes âgées, la cause de l'hospitalisation étant une insuffisance rénale aiguë³. Cette classe de médicaments présente des risques importants pour le système gastro-intestinal, cardiovasculaire et rénal chez le patient de tout âge, et ces risques sont accentués chez les personnes âgées⁴⁷. Selon les critères de Beers, il est recommandé d'éviter complètement l'utilisation de deux AINS, soit le kétorolac et l'indométhacine (QP : Modérée; FR : Forte), en raison de leur profil d'effets indésirables (toxicité gastrique et rénale; l'indométhacine a également des effets indésirables pour le SNC) chez les personnes de plus de 65 ans²⁵. L'usage chronique des autres AINS non sélectifs, incluant l'AAS à une dose supérieure à 325 mg par jour, est à éviter, sauf si les autres alternatives thérapeutiques sont inefficaces et si le patient âgé prend une gastroprotection (IPP ou misoprostol) (QP : Modérée; FR : Forte)²⁵.

Les AINS non sélectifs augmentent le risque de saignement gastro-intestinal et d'ulcère peptique chez les patients à haut risque, comme les patients de plus de 75 ans et ceux sur corticostéroïdes oraux ou parentéraux, anticoagulants, antiplaquettaires et ISRS^{12,25,47}. La gastroprotection diminue le risque de saignement, mais elle ne l'élimine pas et ne prévient pas le risque de complications au niveau du tube digestif bas⁴⁷. Le saignement, les ulcérations gastro-intestinales et la perforation due aux AINS non sélectifs surviennent chez approximativement 1 % des patients traités pour trois à six mois et chez 2 à 4 % des patients traités durant un an²⁵. L'incidence augmente avec la durée du traitement et la dose^{12,25}.

Selon les critères STOPP/START l'utilisation de tout AINS (non sélectif et coxib) est inappropriée chez les personnes de plus de 65 ans dans les situations suivantes : en présence d'une hypertension artérielle grave ou d'une angine instable (risque d'aggravation de l'hypertension, risque accru d'infarctus du myocarde et de thrombose cérébrale) ainsi que d'une insuffisance cardiaque sévère (classes 3-4 NYHA ou fraction d'éjection inférieure à 30 %), en raison du risque de décompensation cardiaque^{12,47}. En fonction de ces mêmes critères, on déconseille les AINS chez la personne âgée si son DFGe est inférieur à 50 mL/min (risque de détérioration de la fonction rénale) ou si elle est traitée par un anticoagulant (risque accru d'hémorragie gastro-intestinale)^{12,25}. De plus, selon les critères STOPP/START, on recommande qu'un AINS non sélectif ne soit pas prescrit à long terme (plus de trois mois) pour une douleur d'ostéoarthrose, car l'acétaminophène a un meilleur profil de sécurité¹².

Le risque gastro-intestinal chez un patient adulte sous AINS est classifié comme modéré ou élevé. Le patient est à risque modéré s'il présente un ou plusieurs facteurs de risque suivants : âge : 65-75 ans; traitement par antiplaquettaire, corticostéroïdes systémiques ou ISRS; antécédent d'ulcère gastro-duodénal non compliqué; comorbidités (arthrite rhumatoïde sévère, diabète, maladie cardiovasculaire, etc.); prend plus d'un

AINS, incluant l'AAS à dose antiplaquettaire⁴⁷. Ce type de patient devrait avoir une gastroprotection avec un IPP ou du misoprostol, ou un coxib sans gastroprotection⁴⁷.

Le patient est à risque élevé s'il présente un ou plusieurs facteurs de risque suivants : âge : 75 ans et plus; histoire d'hémorragie digestive ou de perforation; prise de warfarine ou plus de deux facteurs de risque modérés cités plus haut. Avec ce niveau de risque, l'AINS de choix (utilisé en dernier recours seulement et pour la plus courte période possible) doit être un coxib avec une gastroprotection⁴⁷.

Diurétiques thiazidiques (hydrochlorothiazide, chlorthalidone, indapamide)

L'hydrochlorothiazide (HCTZ) est le thiazidique le plus fréquemment utilisé chez le patient adulte pour le traitement de l'hypertension. Par contre, les thiazidiques à longue durée d'action, tels que l'indapamide et la chlorthalidone, ont démontré une meilleure efficacité antihypertensive ainsi qu'une diminution des événements cardiovasculaires et de la mortalité supérieure à l'HCTZ^{48,49,50,51}.

Par ailleurs, les Lignes directrices 2020 d'Hypertension Canada et de l'AHA/ACC 2019 suggèrent d'utiliser l'indapamide ou la chlorthalidone de préférence à l'hydrochlorothiazide pour le traitement de l'hypertension systolique ou diastolique chez l'adulte lorsqu'un diurétique thiazidique est nécessaire^{52,53,54}.

Les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter les taux sanguins d'acide urique et précipiter une crise de goutte ou une rechute chez un patient déjà atteint de goutte⁵⁵. Le mécanisme d'action est une augmentation de la réabsorption rénale de l'acide urique ainsi qu'une diminution de son excrétion dans le tubule proximal, et cet effet est dose-dépendant^{56,57,58}.

L'American College of Rheumatology recommande, dans ses Lignes directrices 2020, le remplacement de l'HCTZ (on ne mentionne pas les autres thiazidiques) par un autre antihypertenseur pour les patients atteints de goutte. Le losartan est suggéré comme l'antihypertenseur de choix chez ces mêmes patients grâce à son léger effet uricosurique^{59,60}.

Analgésiques opioïdes

En 2016, les opioïdes étaient au huitième rang des catégories de médicaments les plus prescrits avec 19,3 % des personnes âgées qui en consommaient³. Ces molécules se classaient aussi au troisième rang des médicaments liés aux hospitalisations, la constipation étant le diagnostic le plus fréquent lié à l'hospitalisation³. Les opioïdes réduisent le péristaltisme intestinal, causant de la constipation chez un très grand nombre de patients cancéreux traités par opioïdes, ce nombre pouvant atteindre 60 à 90 % des patients traités. Les formulations topiques (fentanyl transdermique) semblent causer moins de constipation que les formulations orales¹². L'âge avancé étant un facteur de risque supplémentaire, on recommande, selon les critères STOPP/START, que tout patient âgé et traité par un opioïde chronique reçoive un traitement concomitant avec un laxatif stimulant (senné) ou osmotique (lactulose ou PEG)¹². Les mêmes recommandations s'appliquent chez le patient adulte traité par un opioïde chronique, qui présente des facteurs de risque de constipation, soit : immobilité, malnutrition, pathologie intra-abdominale, hypercalcémie et utilisation d'autres médicaments causant de la constipation¹².

Les chutes et le délirium sont une cause fréquente d'admission à l'urgence chez les patients âgés, et les opioïdes peuvent précipiter ces situations. La pentazocine et la mépéridine sont à éviter chez les patients âgés en raison d'une neurotoxicité accrue, comparativement aux autres opioïdes¹². Les critères de Beers stipulent que l'usage



CAS CLINIQUE N° 2 – 2/2

En accord avec les recommandations de l'American College of Rheumatology 2020, vous suggérez de remplacer l'HCTZ par de l'indapamide à dose équivalente et de substituer le losartan au ramipril. Une autre possibilité pourrait être d'augmenter la dose d'amlodipine (surveiller l'apparition d'œdème aux membres inférieurs) pour compenser la cessation de l'HCTZ, sans remplacer ce dernier par de l'indapamide. Bien que ces changements de médication procurent une diminution relativement modeste des taux d'acide urique, ils sont généralement sécuritaires pour le patient. Un suivi de la TA avec ajustement des doses au besoin sera effectué, ainsi qu'un suivi des paramètres de laboratoire pertinents (électrolytes et fonction rénale).

Vous effectuez aussi un suivi du traitement de la lombalgie chronique par de l'amitriptyline, médicament à proscrire chez le patient âgé. Si M. LP présente des effets indésirables anticholinergiques, une histoire de chute ou d'étourdissements, il existe des solutions de rechange plus sécuritaires, telles que la prégabaline, pour soulager sa lombalgie. Dans le cas contraire, vous planifiez un suivi périodique de la tolérance de la thérapie, car, en vieillissant, M. LP risque de devenir plus sensible aux effets anticholinergiques de l'amitriptyline.



- > concomitant de trois médicaments ou plus agissant sur le SNC augmente le risque de chutes ainsi que le risque de chutes avec fracture si les benzodiazépines ou les hypnotiques Z font partie de ces trois médicaments (QP : Élevée; FR : Forte)²⁵. Les médicaments concernés sont les suivants : antidépresseurs (ADT, ISRS, IRSN), antipsychotiques, antiépileptiques, benzodiazépines, hypnotiques Z et opioïdes. Par conséquent, chez les patients de plus de 65 ans, conformément aux critères, il convient d'éviter la prise de trois médicaments ou plus agissant sur le SNC et, idéalement, de diminuer le nombre de ces médicaments chez ces patients²⁵.

Enfin, l'association d'opioïdes avec la gabapentine ou la prégabaline est à proscrire chez le patient âgé en raison du risque augmenté de sédation importante et de dépression respiratoire²⁵. La seule exception est le sevrage croisé de l'agent opioïde vers la gabapentine ou la prégabaline, qui nécessite une surveillance étroite²⁵.



MÉDICAMENTS FORTEMENT ANTICHOLINERGIQUES^{12,25}

Antiarythmiques	Disopyramide
Antidépresseurs	Amitriptyline, Amoxapine, Clomipramine, Désipramine, Doxépine, Imipramine, Nortriptyline, Paroxétine, Protriptyline, Trimipramine
Antémétiques	Prochlorpérazine, Prométhazine.
Antihistaminiques (1^{re} génération)	Bromphéniramine, Carbinoxamine, Chlorphéniramine, Clémastine, Cyproheptadine, Dexbromphéniramine, Dextchlorphéniramine, Dimenhydrinate, Diphénhydramine (orale), Doxylamine, Hydroxyzine, Méclizine, Clinidium-chlordiazépoxide, Dicyclomine, Homatropine (sauf ophtalmique), Hyoscyamine, Méthscopolamine, Propanthéline, Prométhazine, Pyrilamine, Triprolidine
Antimuscariniques	Darifénacine, Fésotérodine, Flavoxate, Oxybutinine, Solifénacine, Toltérodine, Trosipium
Antiparkinsoniens	Benzotropine, Trihexyphénidyl
Antipsychotiques	Chlopromazine, clozapine, loxapine, olanzapine, perphénazine, thioridazine, trifluopérazine
Antispasmodiques	Atropine (sauf ophtalmique), Alcaloïdes de belladone, Scopolamine (sauf ophtalmique), Clinidium-chlordiazépoxide, Dicyclomine, Hyoscyamine, Méthylscopolamine, Propanthéline
Relaxants musculaires	Cyclobenzaprine, Orphénadrine, Carisoprodol, Chlorzoxazone, Métaxalone, Méthocarbamol

Bêta-bloquants

- β_1 ou cardiosélectifs : acébutolol, aténolol (≤ 100 mg), bisoprolol, métoprolol (≤ 100 mg) nébivolol (≤ 10 mg)
- Non sélectifs ou β_1/β_2 : carvédilol, labétalol, nadolol, pindolol, propranolol, sotalol et timolol

Les bêta-bloquants sont la quatrième catégorie de médicaments les plus prescrits aux Canadiens âgés avec un taux d'utilisation chronique de 20,6 %³. Certaines précautions, lors de leur utilisation, ont été soulevées et peuvent potentiellement résulter en des PMI. Les bêta-bloquants ne sont pas recommandés en monothérapie pour traiter l'hypertension, sans qu'il y ait d'autres pathologies associées, chez les patients de plus de 60 ans⁵². En effet, cette classe de médicaments semble offrir une protection inférieure contre les AVC et la mortalité toutes causes confondues, comparativement aux autres classes d'antihypertenseurs^{61,62,63}. Si un bêta-bloquant s'avère nécessaire chez le patient âgé, on devrait privilégier un bêta-bloquant cardiosélectif avec des doses de départ plus faibles, soit :

acébutolol 50-100 mg Bid, aténolol 12,5-25 mg Die, bisoprolol 1,25-2,5 mg Die et métoprolol 12,5-25 mg Bid⁶¹.

Chez les patients de tout âge, atteints d'asthme ou de MPOC, les bêta-bloquants non sélectifs oraux ou ophtalmiques peuvent provoquer un bronchospasme en bloquant les récepteurs B2 au niveau des muscles lisses bronchiques. Cet effet semble négligeable lorsque les bêta-bloquants cardiosélectifs sont utilisés, sauf à de hautes doses, car ils perdent alors leur cardiosélectivité. Les bêta-bloquants cardiosélectifs sont donc à privilégier lorsqu'un agent bêta-bloquant s'avère nécessaire chez un patient atteint d'asthme ou de MPOC^{12,64,65,66}.

Les bêta-bloquants non sélectifs peuvent masquer les symptômes d'hypoglycémie (tachycardie, palpitations, tremblements et anxiété) chez l'adulte diabétique et potentialiser l'effet hypoglycémiant de l'insuline^{68,69}. Chez le patient âgé, l'hypoglycémie se présente plutôt avec des symptômes dits « neuroglycopéniques », soit des symptômes de vertiges, déséquilibre, confusion, ralentissement psychomoteur, trouble

comportemental et désorientation. Cet impact semble moins important avec les bêtabloquants cardio-sélectifs, ainsi qu'avec les bêtabloquants ayant une activité sympathomimétique intrinsèque (acébutolol, pindolol)⁷⁰. Même si l'impact des bêtabloquants sur les hypoglycémies sévères n'a pas été démontré, la recommandation selon les critères STOPP/START est de viser un niveau d'HbA1c supérieur, soit entre 7,5 et 8,5 % chez les patients diabétiques âgés qui présentent des épisodes fréquents d'hypoglycémie et traités par un bêtabloquant¹².

De plus, chez les patients de 65 ans et plus, selon les critères STOPP/START, l'usage concomitant d'un bêtabloquant et de diltiazem ou de vérapamil (BCC cardio-sélectifs) est déconseillé pour le traitement de l'hypertension artérielle, car il y a risque de bloc de conduction cardiaque¹².

Les bêtabloquants ne devraient pas être cessés abruptement, car ils peuvent provoquer une augmentation de la TA et une tachycardie ainsi que de l'anxiété et des tremblements⁷¹. Une diminution de la dose de l'ordre de 50 % toutes les une à deux semaines est suggérée, et le médicament est cessé lorsque la dose atteint 25 % de la dose initiale⁷¹.

Médicaments avec effets anticholinergiques importants

Les médicaments anticholinergiques provoquent des effets indésirables importants qui sont amplifiés chez les patients âgés, particulièrement les patients atteints de démence, de troubles cognitifs ou à risque de délirium²⁵. Les principaux effets anticholinergiques centraux sont : sédation, altération cognitive, délirium, désorientation, hallucinations visuelles, agitation, irritabilité et agressivité. Les effets périphériques sont les suivants : troubles visuels, mydriase, sécheresse buccale et oculaire, tachycardie, nausées, constipation, dysurie et rétention vésicale¹². Certains effets tels que le délirium ont de graves conséquences, comme des visites à l'urgence et des hospitalisations. Selon les critères de Beers, il convient d'éviter l'utilisation de médicaments à fortes propriétés anticholinergiques (QP : Modérée; FR : Forte), sauf dans des conditions spécifiques, par exemple pour traiter des allergies importantes, prévenir les vomissements en chimiothérapie, dans les soins palliatifs ou chez les patients en fin de vie²⁵. Le **tableau III** présente la liste des principaux médicaments fortement anticholinergiques.

Plusieurs échelles ont été mises au point afin de quantifier la charge ou le fardeau anticholinergique et d'évaluer le risque d'effets indésirables chez les patients âgés.

L'ADS (2006) (Anticholinergic Drug Scale) est une échelle à quatre niveaux (0-3) qui quantifie l'effet anticholinergique selon son activité sérique et se base sur l'opinion d'experts.

L'ARS (2008) (Anticholinergic Risk Scale) cote l'effet anticholinergique de chaque médicament selon son association avec des symptômes cliniques anticholinergiques. Elle repose sur une revue de la littérature scientifique et sur l'opinion d'experts, sur une échelle de 0-3.

L'ACB (Anticholinergic Cognitive Burden Scale) 2008 associe une cote aux médicaments ayant une activité anticholinergique possible ou certaine, basée sur la probabilité de causer des effets indésirables au système nerveux central. L'échelle à quatre niveaux (0-3) se fonde sur des données publiées et sur l'opinion d'experts. Un score de 3 est considéré comme un fardeau anticholinergique élevé, mettant le patient âgé à risque d'effets indésirables importants⁷².

Médicaments causant des désordres électrolytiques

Les critères de Beers soulignent deux principaux désordres électrolytiques chez les patients âgés, potentiellement causés ou aggravés par des médicaments, soit l'hyponatrémie et l'hyperkaliémie²⁵.

L'hyponatrémie survient dans les premières semaines suivant l'introduction du médicament causal, indépendamment de la dose. Le mécanisme de ce phénomène semble être le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH). Les médicaments en cause sont les ISRS, IRSN et ADT, la mirtazapine, les antipsychotiques, la carbamazépine, l'oxcarbamazépine, les diurétiques et le tramadol^{25,77}. D'autres facteurs peuvent contribuer au risque d'hyponatrémie, soit le



> sexe féminin, un poids inférieur à 60 kg, une histoire d'hyponatrémie ou de natrémie de base abaissée, l'insuffisance cardiaque ou rénale, une cirrhose ou une combinaison de médicaments causant ce phénomène⁷⁷. Il est recommandé, lors de l'introduction du médicament causal ou d'un changement de dose, de faire un suivi de la natrémie au début ainsi qu'au cours des deux à quatre premières semaines, sauf pour la venlafaxine pour laquelle un suivi plus rapide de trois à cinq jours s'impose. En cas d'apparition de symptômes de faiblesse, de somnolence, de confusion, d'irritabilité, de céphalées et de nausées, une vérification rapide des électrolytes est nécessaire⁷⁷.

La kaliémie peut être augmentée par plusieurs médicaments, dont les IECA et ARA, l'aliskirène, les diurétiques épargneurs de potassium (amiloride, triamterène, spironolactone) et le triméthoprim-sulfaméthoxazole (TMP-SMX). Plusieurs facteurs précipitent le risque de présenter une hyperkaliémie, soit le diabète, l'insuffisance

cardiaque, l'insuffisance rénale, une histoire d'hyperkaliémie et la combinaison de médicaments pouvant augmenter la kaliémie. Selon les critères de Beers, il est recommandé d'éviter les diurétiques épargneurs de potassium lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min, chez la personne âgée²⁵. Est également déconseillée l'association de routine de deux médicaments ou plus augmentant la kaliémie chez le patient âgé avec un DFge inférieur à 45 mL/min/1,73 m².

Discussion des recommandations

Les lignes directrices visant à atteindre une thérapie optimale ne doivent pas être perçues par le praticien comme des normes de pratique ou des obligations, mais plutôt comme des guides afin de tendre vers une thérapie optimale. Cette dernière dépend de multiples facteurs, incluant les choix, les convictions et les préférences du patient, la peur du changement, le manque d'autres options de traitement, la pharmacogénomique, les contraintes financières, etc. Ces facteurs peuvent rendre une thérapie acceptable, même si elle n'est pas optimale selon les lignes directrices les plus récentes. Certains médicaments ou catégories de médicaments pouvant avoir des conséquences graves chez les groupes de patients tels que les personnes âgées

devraient être prioritaires dans l'optimisation de la thérapie. Les lignes directrices des traitements évoluent rapidement, ce qui demande une révision régulière de la pharmacothérapie des patients.

Enfin, la résistance au changement peut nuire à la déprescription; elle devient alors une démarche de longue haleine tant pour le patient que pour le professionnel qui suit son traitement. Le jugement professionnel ainsi que le respect des préférences du patient doivent faire partie de la démarche d'optimisation de la pharmacothérapie afin d'obtenir un traitement pharmacologique le plus personnalisé possible.

IV INSTAURER LA RÉVISION ET L'OPTIMISATION DE LA PHARMACOTHÉRAPIE EN CINQ ÉTAPES

1	Sélectionner les patients prioritaires pour la révision de leur pharmacothérapie selon des critères prédéfinis : âge, nombre de médicaments actifs, échelle de fragilité, complexité de la thérapie, nouvelle pathologie, demande de consultation, etc.
2	Rencontrer le patient afin de compléter son dossier pharmacologique : taille et poids récent, pathologies, indication thérapeutique pour chaque médicament, résultats de laboratoire, cascades médicamenteuses, habitudes de vie, histoire de chutes et score de fragilité chez le patient âgé, adhésion au traitement, MVL, PSN, etc. Obtenir le consentement du patient pour l'analyse et noter ses objectifs et préférences.
3	Procéder à l'analyse de la pharmacothérapie du patient en recherchant les éléments suivants : Surprescription (duplication ou sans indication) Sous-prescription (omission d'un traitement indiqué) Prescription inadaptée (durée, dose, duplication, interactions médicament-médicament, médicament-pathologie, effets indésirables, sécurité à long terme) Prescriptions en « héritage » Prescriptions devenues sous-optimales (vieillesse, changement de fonction rénale ou hépatique, résultats de laboratoire, nouvelle pathologie)
4	Optimiser la pharmacothérapie selon la méthode choisie (opinion pharmaceutique, ajustement, substitution thérapeutique, pratique collaborative, note au prescripteur, etc.) Prioriser les interventions sur les MPI pouvant avoir des conséquences graves sur la santé du patient : risques de chute, délirium, accident automobile, dépression respiratoire, somnolence excessive, hypotension orthostatique etc.
5	Effectuer un suivi de la nouvelle pharmacothérapie (efficacité, innocuité, adhésion au traitement, tests de laboratoire).

Conclusion

Le pharmacien rencontre régulièrement son patient lors du renouvellement de ses ordonnances, ce qui le place dans une position privilégiée pour procéder à une révision périodique de sa thérapie médicamenteuse. L'optimisation de la pharmacothérapie semble procurer des effets bénéfiques au patient, mais des études supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer dans quels groupes de patients les interventions procureront des bénéfices probants et optimaux. Les ressources financières et humaines étant limitées dans le système de santé actuel, la démarche de révision de la thérapie médicamenteuse mériterait d'être standardisée en ce qui concerne la forme et la fréquence, afin d'être la plus efficiente possible. Pour aider le pharmacien dans son analyse du dossier-patient et dans la sélection des personnes les plus à risque, le **tableau IV** reprend une démarche structurée qu'il est possible de suivre. ■

Références

1. Mangin D, Bahat G, Golomb B, et coll. International group for reducing inappropriate medication use & polypharmacy (IGRIUMP): position statement and 10 recommendations for action. *Drugs Aging* 2018;35:575-87.
2. Cadogan CA, Ryan C, Hugues CM. **Appropriate polypharmacy and medicine safety: when many is not too many.** *Drug Saf* 2016;39:109-16.
3. Institut canadien d'information sur la santé. *Utilisation des médicaments chez les personnes âgées au Canada*, 2016. Ottawa, ON:ICIS; 2018.
4. Hugues CM, Cadogan CA, Patton D, et coll. **Pharmaceutical strategies towards optimising polypharmacy in older people.** *Int.J.Pharm* 2016;512:360-5.
5. Tommelein E, Mehuys E, Petrovic M, et coll. Potentially inappropriate prescribing in community-dwelling older people across Europe: A systematic literature review. *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 2015. PMID26407687.
6. Institut canadien d'information sur la santé. *Hospitalisations liées aux réactions indésirables aux médicaments, chez les personnes âgées, de 2006 à 2011.* 2013.
7. Wilson NM, Greer CL, Weeks DL. Medication regimen complexity and hospital readmission for an adverse drug event. *Annals of Pharmacotherapy* 2014;48(1):26-32.
8. Morgan SG, Hunt J, Rioux J, et coll. Frequency and cost of potentially inappropriate prescribing for older adults: A cross-sectional study. *Canadian Medical Association Journal Open*. Avril 2016.
9. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, et coll. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimized? *Lancet* 2007;370(9582):173-84.
10. Kaufman CP, Trempe R, Hersberger KE, et coll. Inappropriate prescribing: A systematic overview of published assessment tools. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(1):1-11.
11. Desnoyer A, Guignard B, Lang PO, et coll. Prescriptions médicamenteuses potentiellement inappropriées en gériatrie : quels outils utiliser pour les détecter ? *Presse Med.* 2016;45:957-70.
12. Lang PO, Boland B, Dalleur O. **Prescription médicamenteuse inappropriée : les nouveaux critères STOPP/START.** *Rev Med Suisse* 2015;11:2115-23.
13. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et coll. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the management of gout. *Arthritis Care Res.* 2020;72:744-60.
14. Gagnon C, Turner J. La déprescription. *Québec Pharmacie* 2019 (juil.-août) :31-47.
15. Rochon PA, Gurwitz JH. *Drug Therapy.* The Lancet 1995; 346:32-6.
16. Molokhia M, Majeed A. Current and future perspectives on the management of polypharmacy. *BMC Family Practice* 2017;18(70):1-9.
17. Smith SM, Wallace E, O'Dowd T, et coll. Interventions for improving outcomes in patients with multimorbidity in primary care and community setting. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3(3):1-115.
18. Cooper JA, Cadogan CA, Patterson SA, et coll. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy in older people: A Cochrane systematic review. *BMJ Open* 2015;5(12):1-11.
19. Rankin A, Cadogan CA, Patterson SM, et coll. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy in older people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;9(9):1-215.
20. Newman TV, San-Juan-Rodriguez A, Parekh N. Impact of community pharmacist-led interventions in chronic disease management on clinical, utilisation and economic outcomes: An umbrella review. *Research in social and administrative pharmacy* 2020;16(9):1155-65.
21. Odubanjo E, Bennett K, Feely J. Influence of socioeconomic status on the quality of prescribing in the elderly - A population-based study. *British Journal of clinical Pharmacology.* Novembre 2004.
22. Pruskowski JA, Springer S, Thorpe C, et coll. Does deprescribing improve quality of life? A systematic review of the literature. *Drugs&Aging* 2019;36:1097-1110.
23. Page AT, Clifford RM, Potter K, et coll. The feasibility and effect of deprescribing in older adults on mortality and health: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82: 583-623.
24. Bloomfield HE, Greer N, Linsky AM, et coll. Deprescribing for Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2020;35(11):3323-32.

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



- 25. 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. *American society 2019 updated beers criteria for potential inappropriate medication use in older adults.* J Am Geriatr Soc. 2019;67:674-94.
26. Blain H, Rambourg P, Le Quellec A, et coll. *Bon usage des médicaments chez le sujet âgé.* La revue de médecine interne 2015;36:677-89.
27. Bjerre LM, Farrell B, Hogel M, et coll. *Deprescribing antipsychotics for behavioural and psychological symptoms of dementia and insomnia.* Canadian Family Physician 2018;64 (1):17-27.
28. INESSS. *Traitement pharmacologique maladie d'Alzheimer et démence mixte.* Mars 2015. https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Geriatrie/INESSS_GUO_Alzheimer.pdf
29. Reeve E, Farrell B, Thompson W, et coll. *Evidence-based clinical practice guideline for deprescribing cholinesterase inhibitors and memantine: recommendations.* Sydney: The University of Sydney; 2018.
30. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada.* Can J Diabetes. 2018;42(S1-S325Suppl 1).
31. INESSS. *Protocole médical national. Ajustement de la médication antidiabétique dans le diabète de type 2.* Novembre 2019.
32. Ahmed MA, Muntingh G, Rheeder P. *Vitamin B12 deficiency in metformin-treated type-2 diabetes patients, prevalence and association with peripheral neuropathy.* BMC Pharmacol Toxicol. 2016;17(1):44.
33. Ho M, Halim JH, Gow ML, El-Haddad N, et coll. *Vitamin B12 in obese adolescents with clinical features of insulin resistance.* Nutrients. 2014;6(12):5611.
34. Mazokopakis EE, Starakis IK. *Recommendations for diagnosis and management of metformin-induced vitamin B12 (Cbl) deficiency.* Diabetes Res Clin Pract. 2012;97(3):359.
35. Heidelbaugh JJ, Kim AH, Chang R, et coll. *Overutilization of proton pump inhibitors: what the clinician needs to know.* Therap Adv Gastroenterol. 2012;5:219-32.
36. Benmassoud A, McDonald EG, Lee TC. *Potential harms of proton pump inhibitors therapy; rare adverse effects of commonly used drugs.* CMAJ 2016;188:657-62.
37. Nehra AK, Alexander JA, Loftus CG, et coll. *Proton pump inhibitors: review of emerging concerns.* Mayo Clin Proc 2018;93:240-6.
38. Maes M, Fixen DR, Linnebur SA. *Adverse effects of proton-pump inhibitor use in older adults: A review of the evidence.* Ther Adv Drug Saf 2017;8:273-97.
39. Lanás-Gimeno A, Hijos G, Lanás A. *Proton pump inhibitors, adverse events and increased risk of mortality.* Expert Opin Drug Saf 2019;18:1043-53.
40. Farrell B, Pottier K, Thompson W, et coll. *Deprescribing proton pump inhibitors.* Canadian Family Physician May 2017, 63 (5) 354-364.
41. Hess MW, Hoenderop JG, Bindels RJ, et coll. *Systematic review: hypomagnesaemia induced by proton pump inhibition.* Aliment Pharmacol Ther. 2012 Sep;36(5):405-13.
42. Epstein M, McGrath S, Law F. *Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism.* N Engl J Med. 2006;355(17):1834.
43. Broeren MA, Geerdink EA, Vader HL, et coll. *Hypomagnesemia induced by several proton-pump inhibitors.* Intern Med. 2009;151(10):755.
44. Cundy T, Dissanayake A. *Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton-pump inhibitors.* A Clin Endocrinol (Oxf) 2008;69(2):338.
45. William JH, Danziger J. *Magnesium deficiency and proton-pump inhibitor use: A clinical review.* The Journal of Clinical Pharmacology 2016;56(6):660-8.
46. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, et coll. *Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency.* JAMA 2013;310(22):2435.
47. INESSS. *Algorithme d'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).* Mars 2010.
48. Kaplan NM. *Chlorthalidone versus hydrochlorothiazide: A tale of tortoises and a hare.* Hypertension 2011;58(6):994.
49. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB et coll. *Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects.* Hypertension 2015 May;65(5):1041-6.
50. Olde Engberink RH, Frenkel WJ, van den Bogaard B, et coll. *Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: A systematic review and meta-analysis.* BJ Hypertension 2015 May;65(5):1033-40.
51. Roush GC, Holford TR, Guddati AK. *Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: A systematic review and network meta-analysis.* Hypertension 2012;59(6):1110.
52. Canadian cardiovascular society. *Hypertension Canada's 2020 comprehensive guidelines for the prevention, diagnosis, risk assessment, and treatment of hypertension in adults and children.* Canadian Journal of Cardiology. 2020;36:596-624.
53. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *2017 Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults.* J Am Coll Cardiol. 2018;71(19):127-248.
54. Unger T, Borghi C, Charchar F, et coll. *2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines.* Hypertension. 2020;75:1334-57.
55. Hunter DJ, York M, Chaisson CE, et coll. *Recent diuretic use and the risk of recurrent gout attacks: the online case-crossover gout study.* J Rheumatol. 2006;33(7):1341.
56. El-Sheikh AA, Van den Heuvel JJ, Koenderink JB, et coll. *Effect of hypouricaemic and hyperuricaemic drugs on the renal urate efflux transporter, multidrug resistance protein 4.* Br J Pharmacol. 2008 Dec;155(7):1066-75.

57. Kahn AM. Effect of diuretics on the renal handling of urate. *Semin Nephrol*.1988;8(3):305.
58. Carlsen JE, Køber L, Torp-Pedersen C, et coll. Relation between dose of bendroflumazide, antihypertensive effect, and adverse biochemical effects. *BMJ*. 1990;300(6730):975.
59. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls, et coll. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care & Research* 2020; 72(6):744-60.
60. Shahinfar S, Simpson RL, Carides AD, et coll. Safety of losartan in hypertensive patients with thiazide-induced hyperuricemia. *Kidney Int*.1999;56(5):1879.
61. Thomopoulos C, Bazoukis G, Tsioufis C, et coll. Beta-blockers in hypertension: overview and meta-analysis of randomized outcome trials. *J Hypertens*. 2020;38(9):1669.
62. Gupta A, Mackay J, Whitehouse A, et coll. Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial. *Lancet* 2018;392(10153):1127.
63. Wiyongse CS, Bradley HA, Volmink J, et coll. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD002003. Epub 2012 Nov 14.
64. Foresi A, Caviglioli G, Signorelli G, et coll. Is the use of beta-blockers in COPD still an unresolved dilemma? *Respiration* 2010;80(3):177.
65. Rutten FH, Zuihthoff NP, Hak E, et coll. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*.2010;170(10):880.
66. Bryson CL, Fan VS, Udris EM, et coll. Beta-blockers as single-agent therapy for hypertension and the risk of mortality among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med*. 2004;117(12):925.
67. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E, et coll. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;
68. Lloyd-Mostyn RH, Oram S. Modification by propranolol of cardiovascular effects of induced hypoglycaemia. *Lancet*. 1975;1(7918):1213.
69. Hirsch IB, Boyle PJ, Craft S, et coll. Higher glycemic thresholds for symptoms during beta-adrenergic blockade in IDDM. *PE Diabetes*1991;40(9):1177.
70. Deacon SP, Barnett D. Comparison of atenolol and propranolol during insulin-induced hypoglycaemia. *Br Med J*.1976;2(6030):272.
71. McCormack J, Mangin D, Farrell B, et coll. Medstopper 2020. www.medstopper.com
72. Salahudeen MJ, Duffull SB, Nishtala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: A systematic review. *BMC Geriatr*.2015;15:31.
73. Thrombosis Canada 2020 guide authors. Clinical guide on acetylsalicylic acid (ASA). Thrombosis Canada 2020:1-6.
74. Tauben D, Stacey BR. Pharmacologic management of chronic non-cancer pain in adults. UpToDate 2020.
75. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et coll. 2019 American college of rheumatology/arthritis foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip and knee. *Arthritis Care & Research*.2020;72(2):149-62.
76. Richards TR, Tobe SW. Combining other hypertensive drugs with b-blockers in hypertension: A focus on safety and tolerability. *Canadian Journal of Cardiology*. 2014;30(5):S42-6.
77. Hill J. Gestion des antidépresseurs en UCDG. Guide de gestion médicamenteuse en UCDG 2019;2 éd.RUSHGC

Accréditation valide

du 3 août 2021

au 31 août 2022

Donne: **3 h 45**

N° d'accréditation: **8855**

Répondez à ces questions en vous rendant sur **eCortex.ca**

8. L'objectif principal de l'optimisation de la pharmacothérapie est la déprescription afin de réduire la polymédication des patients. Vrai ou faux ?

- Vrai
- Faux

9. À la suite de l'analyse du dossier de Mme JI, 72 ans, vous constatez qu'elle prend régulièrement de l'oxazépam 15 mg Hs depuis au moins 10 ans. Quelle est votre attitude face à cette situation ?

- Cette thérapie est acceptable, car il s'agit d'une benzodiazépine à courte demi-vie, donc sécuritaire chez les patients âgés.
- Cette patiente conduit une automobile; elle devrait immédiatement cesser cette médication, car elle est à risque d'accident.
- On devrait lui proposer une rencontre pour compléter les informations sur l'indication de ce traitement, l'efficacité, l'innocuité et l'historique des traitements pour l'insomnie, avant de proposer une modification de sa thérapie.
- On devrait lui proposer de prendre plutôt de la zopiclone, car cette molécule est plus sécuritaire pour son âge.

10. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase peuvent provoquer les effets indésirables suivants chez les patients âgés. Lequel n'en fait pas partie ?

- Étourdissements
- Chutes
- Gain de poids
- Insomnie
- Nausées

11. La prise d'un IPP à long terme est justifiée dans toutes ces pathologies sauf une. Laquelle ?

- Ulcère gastroduodénal non compliqué
- Œsophagite de Barrett
- AINS chez patient de plus de 75 ans
- AINS chez patient de plus de 65 ans avec antécédent d'ulcère gastroduodénal
- AAS 80 mg DIE chez patient de plus de 65 ans avec antécédent d'ulcère gastroduodénal

12. M. IS, 72 ans, qui a récemment reçu un diagnostic de MPOC, a entrepris un traitement il y a trois mois par inhalateur de tiotropium (Spiriva Respimat). Bien que sa fonction respiratoire se soit améliorée, il rapporte encore de l'essoufflement lors des activités physiques. Il n'a pas eu d'EAIMPOC dans la dernière année. Comment peut-on optimiser sa thérapie ?

- Cesser le Spiriva^{MD} et le remplacer par un inhalateur de salbutamol et d'ipratropium PRN, à utiliser lors des activités physiques.
- Ajouter un inhalateur de fluticasone au Spiriva.
- Suggérer un traitement par corticostéroïdes oraux pour 5 à 7 jours.
- Remplacer le Spiriva par l'Inspiralto^{MD} Respimat.
- Remplacer le Spiriva par l'Advair^{MD} Diskus.

13. Vous suivez une patiente diabétique de 66 ans qui prend de la metformine depuis 12 ans. Une bonne pratique de soins pharmaceutiques consisterait à vérifier au DSQ le taux sanguin de l'une des vitamines suivantes. Laquelle ?

- Thiamine
- Pyridoxine
- Acide folique
- Cyanocobalamine
- Vitamine A

14. M. JM, 65 ans, se présente avec une ordonnance d'allopurinol 200 mg pour le traitement de la goutte (arthrite goutteuse), nouvellement diagnostiquée. Dans son dossier, on constate qu'il ne prend qu'un seul médicament, soit le Olmetec^{MD}Plus 40 mg/25mg depuis quatre ans afin de traiter l'hypertension essentielle. Il n'a pas d'allergie ou d'intolérance rapportée et ne prend ni MVL ni PSN. Laquelle des affirmations suivantes permettrait d'optimiser son traitement de la goutte ?

- Changer Olmetec^{MD}Plus pour Hyzaar^{MD}DS 100/25, et suivre la TA.
- Changer pour Olmetec^{MD} 40 mg et cesser l'hydrochlorothiazide, et suivre la TA.
- Changer Olmetec^{MD}Plus du losartan et de l'amlodipine 2,5 mg DIE, et suivre la TA.
- Remplacer Olmetec^{MD}Plus par un bêtabloquant à dose équivalente et suivre la TA.

Dernière chance!

DISPONIBLE
JUSQU'AU
31 AOÛT 2021

3 h 45 DE FC

eCortex.ca



DISPONIBLE JUSQU'AU
31 OCTOBRE 2021

3 h 45 DE FC



DISPONIBLE JUSQU'AU
31 DÉCEMBRE 2021

3 h 45 DE FC



DISPONIBLE JUSQU'AU
28 FÉVRIER 2022

3 h 45 DE FC

avez-vous
entendu
parler de...

Rédaction

Mathieu R. Tremblay, pharmacien, Pharm. D., Ph. D.,
Pharmacie Michèle Favreau, Pierre-Jean Cyr
et Josianne Elias.

Révision

Louise Mallet, pharmacienne, B. Sc. Pharm., Pharm. D.,
professeure titulaire de clinique, Faculté de pharmacie,
Université de Montréal; pharmacienne en gériatrie,
Département de pharmacie, Centre universitaire de santé McGill.



SAFINAMIDE (ONSTRYV^{MD})

Un nouveau traitement d'appoint dans la maladie de Parkinson

Objectifs d'apprentissage

1. Connaître l'indication du safinamide au Canada, sa posologie et son mode d'action.
2. Déterminer sa place comme traitement d'appoint dans la maladie de Parkinson.
3. Informer les patients sur son utilisation et ses effets secondaires.

Introduction

La maladie de Parkinson (MdeP) est une maladie neurodégénérative chronique caractérisée par la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire et par la présence de corps de Lewy neuronaux. Elle se caractérise par des symptômes moteurs tels que la bradykinésie, la rigidité motrice et des tremblements. La dégénérescence des neurones dopaminergiques est centrale dans l'étiologie de la MdeP. De plus, la progression de la maladie entraîne l'apparition de dyskinésies via des mécanismes non dopaminergiques, notamment la signalisation glutamatergique¹.

Responsable de cette chronique

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

Texte original : 13 juin 2021

Texte final : 21 juin 2021

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

>

> Les patients atteints d'une forme modérée ou avancée subissent une alternance entre des périodes quotidiennes dites de repos (périodes « on » sans symptômes) et des périodes d'exacerbation et de détérioration de la motricité (périodes « off »)¹.

La thérapie médicamenteuse actuelle repose sur la prise de lévodopa, un précurseur de la dopamine. Malgré une efficacité bien établie, la lévodopa perd de son effet thérapeutique avec le temps et devient insuffisante en monothérapie. La majorité des patients en phase plus avancée ressentent des fluctuations motrices et des dyskinésies qui nécessitent la prise de thérapies d'appoint. Ainsi, plusieurs classes de médicaments sont utilisées comme suppléments à la lévodopa, notamment les anticholinergiques (p. ex., benztropine), les agonistes de la dopamine (p. ex., dompéridone), les inhibiteurs de la catéchol O-méthyltransférase (COMT) (p. ex., entacapone), et les inhibiteurs de la monoamine-oxydase de type B (MAO-B) (p. ex., rasagiline)^{1,2}.

Malheureusement, ces thérapies peuvent exacerber les dyskinésies et nécessitent d'être substituées ou combinées pour assurer un maintien de la qualité de vie des patients. Dans ce contexte, il paraît nécessaire de mettre au point de nouvelles thérapies d'appoint efficaces pour la MdeP pendant les périodes « off » et avec un profil d'innocuité plus favorable à celui des thérapies dont on dispose actuellement.

Ainsi, le safinamide a été mis au point et utilisé comme thérapie d'appoint. Il est déjà commercialisé ailleurs dans le monde, notamment sous le nom de Xadago^{MD} aux États-Unis (depuis 2017) et en Europe (depuis 2015). Santé Canada a approuvé son utilisation en 2019 sous le nom de Onstryv^{MD}, fabriqué par la firme Valeo. Au Québec, l'Institut

national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS) a recommandé en janvier 2020 que le safinamide soit inscrit sous condition sur la liste des médicaments remboursés par le régime général d'assurance médicaments³. Le texte qui suit présente les différentes caractéristiques du safinamide et renseigne le pharmacien sur son usage et sa place dans la thérapie médicamenteuse pour la MdeP.



CAS CLINIQUE 1/3

Monsieur YC se présente à votre pharmacie avec une ordonnance de son neurologue. Vous le connaissez bien, car il fréquente votre pharmacie depuis longtemps et souffre de la maladie de Parkinson depuis quelques années.

Ce patient vous remet une ordonnance pour du safinamide, à raison de 50 mg 1 fois par jour pour 14 jours, puis d'une dose de 100 mg 1 fois par jour par la suite. Il vous demande si ce médicament va vraiment faire une différence sur les tremblements qui apparaissent surtout quelques heures après chaque prise de lévodopa.

Pharmacologie et mécanisme d'action

Le mécanisme d'action du safinamide est à la fois dopaminergique et non

dopaminergique : inhibiteur hautement sélectif et réversible de la MAO-B, c'est aussi un modulateur important des canaux sodiques et de la relâche du glutamate. La contribution des effets non dopaminergiques à l'effet global de la molécule reste indéterminée⁴. En conséquence, le safinamide augmente les niveaux extracellulaires de la dopamine⁵. Il a également été démontré qu'il était efficace pour réduire les dyskinésies induites par la L-dopa chez les modèles animaux; il a aussi démontré des effets neuroprotecteurs, « neurosauveteurs », anti-inflammatoires et trémolytiques^{4,5,6}.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du safinamide est linéaire après une administration en dose unique ou répétée. La demie-vie plasmatique de la molécule varie entre 20 et 26 heures, et l'état d'équilibre est atteint après sept jours. L'absorption est rapide après l'administration par voie orale : la concentration plasmatique maximale (C_{max}) est atteinte après 1,8 à 2,8 heures⁴. L'effet de premier passage est négligeable et la biodisponibilité est de 95 %. Ce produit est hautement métabolisé et excrété par les reins; 76 % de la dose ingérée se retrouve dans l'urine sous forme de métabolites et moins de 10 %, sous forme inchangée⁷. Le safinamide ne semble pas métabolisé par les cytochromes P450 de façon cliniquement significative⁷ : la monographie mentionne une possible inhibition faible du CYP1A2 et une induction faible du CYP3A4. Par ailleurs, le safinamide n'est ni un substrat ni un inhibiteur de la P-glycoprotéine-1 (PgP) ou des transporteurs de la famille des OATP (organic-anion-transporting polypeptides).

En présence d'insuffisance hépatique légère à modérée, l'aire sous la courbe est augmentée par un facteur de 30; ainsi, on doit restreindre la dose chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. (Voir section 6 « Mises en garde et contre-indications »).

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques sont résumées dans le **Tableau I**.

Indications et essais cliniques

Le safinamide est indiqué comme thérapie d'appoint chez les patients atteints de MdeP avec dyskinésies, malgré la prise régulière de lévodopa. Plusieurs études cliniques ont déterminé l'effet thérapeutique du safinamide. On en a retenu trois d'entre elles; elles sont décrites dans le texte qui suit et résumées dans le **Tableau II**.

Étude 016 de Borgohain et collaborateurs

Le premier essai clinique de l'équipe de Borgohain et collègues était multicentrique, de phase III et en double aveugle avec placebo⁸. Au total, 669 sujets atteints de MdeP en phase modérée ou avancée ont été répartis aléatoirement dans un groupe placebo, un groupe à prise quotidienne de 50 mg ou de 100 mg de safinamide. Les sujets devaient tous recevoir un traitement par la lévodopa au préalable, et une thérapie d'appoint était permise si déjà prescrite. Chaque sujet devait être en mesure de tenir un journal de bord afin de documenter ses symptômes et de se présenter à des rencontres avec le clinicien pour valider l'évolution de la maladie durant l'étude.

L'objectif primaire consistait à évaluer la variation du temps moyen quotidien des périodes « on » sans dyskinésie gênante (dite « troublesome »). Après 24 semaines, les auteurs ont observé une variation par rapport au groupe placebo de + 0,51 heure (p = 0,0223) chez les patients sous safinamide 50 mg et de + 0,55 heure (p = 0,0130) chez les patients sous safinamide 100 mg (**Tableau II**). Ainsi, les patients présentaient une période quotidienne « on » sans dyskinésie gênante plus longue lorsque traités par le safinamide, comparativement au traitement par placebo. L'objectif secondaire visait à déterminer l'effet du safinamide sur la variation du temps moyen quotidien des périodes « off ». Après 24 semaines, et ce, dès la quatrième semaine de rencontre avec le clinicien, la variation chez les patients sous safinamide était significativement plus grande que dans le groupe placebo : - 0,6 heure pour à la fois la dose quotidienne de 50 mg (p = 0,0043) et de 100 mg (p = 0,0034) (**Tableau II**).

Les auteurs ont également évalué la progression de la maladie à l'aide d'indices cliniques, soit le score Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) en volet moteur (partie III) et en volet activités de la vie quotidienne (partie II); le score Clinical Global Impression (CGI) en volet changement (C) ou en volet gravité (S); le score GRID Hamilton Rating Scale for Depression (GRID-HAM-D); et le score Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39). L'effet du safinamide sur ces indices cliniques est très limité : les auteurs mentionnent qu'aucun effet statistiquement significatif n'a été décelé sur le CGI-C, CGI-S et le GRID-HAM-D⁸. Les résultats significatifs sont surtout exprimés pour le score UPDRS-III : une diminution du score a été observée pour les doses de 50 et de 100 mg (- 1,8 [p = 0,0138] et - 2,8 [p = 0,0006] respectivement). De plus, seule la dose quotidienne de 100 mg a pu améliorer le score UPDRS-II [p = 0,006] et le score PDQ-39 [pour les volets score total p = 0,0360], bien-être émotionnel [p = 0,0116],

I PHARMACOCINÉTIQUE DU SAFINAMIDE^{4,7}

Dose de safinamide	50 mg	100 mg
Biodisponibilité	95 %	
Liaisons aux protéines plasmatiques	88-90 %	
Aire sous la courbe	10205 ng/m/L*h	19245 ng/m/L*h
Concentration plasmatique maximale (Cmax)	322 ng/mL	646 ng/mL
Volume de distribution	165 L	
Temps moyen de demie-vie	20 à 26 heures	
Métabolisme	Cycles oxydatifs par enzymes non microsomaux. Implications mineures des CYP450.	
Élimination	Métabolites inactifs. Principalement rénale, 76 % de la dose dans l'urine sous forme de métabolites	

> communication [$p = 0,0361$], et inconfort corporel [$p = 0,0159$] chez les sujets à l'étude⁸.

En dernier lieu, les auteurs ont évalué l'innocuité de la prise de safinamide. La majorité des patients (87 % à 90 % des sujets admis) ont terminé l'étude avec aucun ou de légers effets secondaires. Les effets secondaires les plus fréquemment observés étaient la dyskinésie et l'hypertension (Tableau III). Les auteurs expliquent que la haute incidence de dyskinésies rapportées comme effet secondaire correspondait possiblement à un biais de méthodologie lié au moment et à la façon dont les résultats avaient été colligés : la déclaration de dyskinésies par le patient au moment de la visite chez le clinicien est une situation aiguë synonyme d'effet secondaire, alors que la déclaration systématique dans le journal de bord durant le traitement est une situation en continu, synonyme de l'efficacité du safinamide à augmenter la durée des périodes sans dyskinésie.

II RÉSUMÉ DES PRINCIPALES ÉTUDES CLINIQUES SUR LE SAFINAMIDE

Type et durée	Nombre de sujets et type de population	Traitement et schéma posologique
ÉTUDE 016 BORGOHAIN ET COLL. (2014A)⁸		
Phase III Multicentrique Double aveugle Avec placebo Conduite en parallèle 24 semaines Suivies d'une période de suivi de 18 mois (étude clinique suivante, voir plus bas)	669 sujets randomisés 30 à 80 ans Phase moyenne ou tardive de la maladie Prise régulière de lévodopa Prise d'au moins une thérapie d'appoint Principalement d'origine asiatique (80 %) ou caucasienne (20 %) Principalement de sexe masculin (72 %)	3 groupes à la suite de la randomisation : ■ Placebo ■ Safinamide 50 mg/jour ■ Safinamide 100 mg/jour Prise concomitante requise de lévodopa et d'une thérapie d'appoint permise si prescrite. Possibilité de modifier les doses de ces thérapies selon l'évolution de la maladie durant l'étude. Tenue d'un journal de bord par le patient et rencontres avec le clinicien pour évaluation régulière.
ÉTUDE 018 BORGOHAIN ET COLL. (2014B)⁹		
Phase III Multicentrique Double aveugle Avec placebo Conduite en parallèle Durée de 18 mois (suite de l'essai clinique décrit ci-haut)	544 sujets qui avaient terminé l'essai clinique précédent (voir ci-haut) 30 à 80 ans Phase moyenne ou tardive de la maladie Prise régulière de lévodopa Prise d'au moins une thérapie d'appoint Principalement d'origine asiatique (80 %) ou caucasienne (20 %) Principalement de sexe masculin (72 %)	3 groupes : ■ Placebo ■ Safinamide 50 mg/jour ■ Safinamide 100 mg/jour Les sujets ont été maintenus dans le même groupe d'étude que lors de l'essai clinique précédent. Conditions d'inclusion similaires à l'essai précédent. Exclusions seulement en cas d'effets secondaires en début d'étude. Tenue d'un journal de bord par le patient et rencontres avec le clinicien pour évaluation aux 12 semaines.
ÉTUDE SETTLE (SCHAPIRA ET COLL. (2017)⁹		
Phase III Multicentrique Double aveugle Avec placebo Conduite en parallèle 24 semaines suivies d'une période de suivi prolongé	549 sujets randomisés 30 à 80 ans Forme idiopathique de MdeP depuis au moins 3 ans Prise régulière de lévodopa à dose stable Prise d'au moins une thérapie d'appoint Principalement d'origine caucasienne (67 %, Europe de l'Ouest) ou asiatique (32 %) Principalement de sexe masculin (60 %)	2 groupes à la suite de la randomisation : ■ Placebo ■ Safinamide Prise de safinamide 50 mg DIE pendant 14 jours, puis 100 mg DIE pour le reste de l'étude. Possibilité de modifier les doses de lévodopa et des thérapies d'appoint selon l'évolution de la maladie durant l'étude. Tenue d'un journal de bord par le patient et rencontres avec le clinicien pour évaluation régulière

En conclusion, il semble que la prise de safinamide avec la lévodopa avec ou sans autre thérapie d'appoint permette de prolonger les périodes « on » et de raccourcir les périodes « off » en présence de dyskinésies gênantes. L'ensemble de l'étude démontre que la dose de 100 mg rapporte le plus de bénéfices aux patients (Tableau II). De plus, le safinamide révèle un profil d'innocuité favorable lors de cette étude de 24 semaines. Néanmoins, les auteurs discutent très peu de l'impact clinique de la prise de safinamide; cet aspect est détaillé dans l'essai clinique SETTLE (voir plus bas).

Étude 018 de Borgohain et collaborateurs

L'étude clinique 018 est la suite de l'étude effectuée par Borgohain et collaborateurs décrite ci-haut. En effet, les sujets qui avaient terminé les 24 semaines dans les trois groupes comparés devaient ensuite se qualifier pour le suivi échelonné sur 18 mois. >

Principaux Résultats	Commentaires
1. Variation de la durée moyenne quotidienne des périodes « on » sans dyskinésie : Placébo : nd; Safinamide 50 mg : 1,23 heure; Différence : + 0,51 heure; IC (0,07 à 0,94); $p = 0,0223$; Safinamide 100 mg : 1,28 heure; Différence : + 0,55 heure; IC (0,12 à 0,99); $p = 0,0130$ 2. Variation de la durée moyenne quotidienne des périodes « off » : Placébo : - 0,7 heure; Safinamide 50 mg : - 1,3 heure; Différence : 0,6 heure; IC (- 0,9 à - 0,2); $p = 0,0043$; Safinamide 100 mg : -1,3 heure; Différence : 0,6 heure; IC (- 1,0 à - 0,2); $p = 0,0034$ 3. Variation moyenne du score UPDRS III en période « on » : Placébo : - 4,3; Safinamide 50 mg : - 6,1; Différence : - 1,8; IC (- 3,3 à - 0,4); $p = 0,0138$; Safinamide 100 mg : - 6,9; Différence : - 2,6; IC (- 4,1 à - 1,1); $p = 0,0006$	Population principalement originaire de l'Inde, où la prise en charge de la MdeP diffère de celle du Québec Périodes « on » prolongées Périodes « off » raccourcies Les bénéfices du safinamide ont été observés surtout avec la prise quotidienne de 100 mg La dose de base de lévodopa a été réduite chez 10 % à 13 % des patients Profil d'innocuité favorable Effet clinique du safinamide vis-à-vis des autres thérapies d'appoint à déterminer
1. Variation moyenne de la durée quotidienne des périodes « on » sans dyskinésie vs placebo (95 % IC) : Safinamide 50 mg : +1,01 heure; IC (0,23 à 1,11); $p = 0,0031$; Safinamide 100 mg : +1,18 heure; IC (0,39 à 1,27); $p = 0,0002$ 2. Variation moyenne de la durée quotidienne des périodes « off » vs placebo : Safinamide 50 mg : - 0,62 heure; IC (- 0,98 à - 0,25); $p = 0,0011$; Safinamide 100 mg : - 0,75 heure; IC (- 1,11 à - 0,38); $p < 0,0001$	Variation moyenne du score DRS non significatif chez les sujets sous safinamide (objectif primaire) Périodes « on » prolongées Périodes « off » raccourcies Les bénéfices sur les dyskinésies ont été observés surtout pour la dose de 100 mg Les bénéfices modestes du safinamide persistent pendant au moins 2 ans Profil d'innocuité favorable Données d'impact sur la qualité de vie du patient non publiées Place dans la thérapie d'appoint toujours non déterminée
1. Variation moyenne de la durée quotidienne des périodes « on » sans dyskinésie vs placebo : Safinamide : + 0,96 heure; IC 0,56 à 1,37); $p < 0,001$ 2. Variation moyenne de la durée quotidienne des périodes « off » vs placebo : Safinamide : - 1,03 heure; IC (- 1,40 à - 0,67); $p < 0,001$ 3. Variation moyenne du score UPDRS III en période « on » : Safinamide : - 1,82; IC (- 3,01 à - 0,62); $p = 0,003$ 4. Variation moyenne du score PDQ - 39 : Safinamide : - 2,33; IC (- 3,98 à - 0,68); $p = 0,006$	Périodes « on » prolongées Périodes « off » raccourcies L'effet thérapeutique de la safinamide est comparable aux autres thérapies d'appoint, notamment la rasagiline Profil d'innocuité favorable Impact sur les scores évaluant la qualité de vie des patients

> Les sujets qualifiés étaient ainsi maintenus dans le même groupe que lors de l'essai clinique précédent⁹.

L'objectif primaire était la variation moyenne du score Dyskinesia Rating Scale (DRS) durant la période « on », selon un barème de symptômes pré-établi. Les auteurs n'ont pas pu observer une différence significative chez les sujets traités par safinamide comparativement au placebo⁹. Les auteurs expliquent cette observation par le fait que les sujets qui se qualifiaient pour ce volet clinique à la suite de l'essai précédent présentaient déjà très peu de dyskinésies modérées à avancées, même dans le groupe placebo. Ainsi, le traitement par safinamide n'a ni amélioré ni diminué les niveaux de base de dyskinésies chez les patients.

Plusieurs objectifs secondaires ont été définis par les auteurs, notamment la variation moyenne : 1) de la durée quotidienne des périodes « on » sans dyskinésie gênante et des périodes « off »; 2) du score UPDRS partie IV (complications de la thérapie); 3) du score UPDRS, partie 2 et 3; 4) du score CGI-S et CGI-C; 5) du score GRID-HAM-D; et 6) du

score PDQ-39 (voir plus haut). Les auteurs rapportent que la durée quotidienne des périodes « on » sans dyskinésie était en moyenne plus longue chez les patients sous safinamide (exprimée en intervalle de confiance [IC] 95 % : safinamide 50 mg : +1,01 heure, $p = 0,0031$; safinamide 100 mg : +1,18 heure, $p = 0,0002$) que chez ceux sous placebo. De plus, la durée quotidienne des périodes « off » était plus courte chez les patients sous safinamide (safinamide 50 mg : - 0,62 heure, $p = 0,0011$; safinamide 100 mg : - 0,75 heure, $p < 0,0001$). De plus, les auteurs prétendent avoir observé une amélioration de tous les indices cliniques de qualité de vie énumérés ci-haut sans toutefois publier les données. Vu l'utilisation concomitante de différentes thérapies d'appoint, il devient difficile de définir les réels effets cliniques du safinamide et d'établir sa place relative dans l'arsenal thérapeutique contre la MdeP.

Enfin, les auteurs ont évalué l'innocuité de la prise de safinamide à la suite de l'essai clinique précédent : l'effet secondaire le plus fréquemment observé était la dyskinésie (27 % à 31 %;

Tableau III). Peu de sujets ont montré des effets indésirables dits reliés à la thérapie (et non à l'évolution de la MdeP).

En conclusion, cette étude démontre que, durant une période de deux ans après le début de la thérapie (les deux essais cliniques combinés), le safinamide pris en traitement d'appoint à la lévodopa maintient un effet modestement bénéfique sur les symptômes moteurs et possiblement cognitifs avec un profil d'innocuité favorable à une prise régulière.

Étude SETTLE de Schapira et collaborateurs

L'essai clinique de l'équipe de Schapira et collaborateurs, dit « SETTLE », était multicentrique, de phase III et en double aveugle avec placebo. Au total, 549 sujets atteints d'une forme idiopathique de MdeP en phase modérée ou avancée ont été répartis aléatoirement en deux groupes : prise d'un placebo, ou prise quotidienne de safinamide 50 mg pendant 14 jours, suivie d'une prise de 100 mg jusqu'à la fin de l'étude. L'étude était d'une durée de 24 semaines et prolongée par une période de suivi¹⁰.

>



CAS CLINIQUE 2/3

Vous consultez le dossier de M. YC. Vous constatez que, en plus de la lévodopa, il prend plusieurs traitements d'appoint. Son profil médicamenteux pour la maladie de Parkinson se résume comme suit :

- Lévodopa/carbidopa 100 mg/25 mg, 1 comprimé à 6 h, 8 h, 10 h, 12 h, 14 h, 16 h, 18 h, 20 h, 22 h, minuit
- Rasagiline 1 mg, 1 comprimé 1 fois par jour
- Amantadine 100 mg, 1 capsule 2 fois par jour
- Entacapone 200 mg, 1 comprimé 3 fois par jour
- Dompéridone 10 mg, 1 comprimé 1 fois par jour
- Citalopram 20 mg, 1 comprimé 1 fois par jour

Selon votre analyse, le safinamide est un médicament d'appoint qui remplace la rasagiline; vu la courte demie-vie de la rasagiline, elle peut être cessée dès le début de la prise du safinamide. Vous confirmez dans le profil de santé électronique du patient (via le DSQ) que la fonction hépatique a été évaluée récemment et qu'elle est normale; vous constatez que le patient a subi un électrocardiogramme normal récemment à la suite de l'instauration du citalopram pris avec la dompéridone.

De plus, votre logiciel d'analyse de dossier vous avise que l'ajout du safinamide pourrait augmenter le fardeau sérotoninergique du patient vu sa prise de citalopram. Vous jugez que le risque de syndrome sérotoninergique est présent, mais qu'il est faible dans son cas. Vous préparez le médicament par étapes, tel qu'indiqué.

III

PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES DU SAFINAMIDE OBSERVÉS DANS LES ÉTUDES CLINIQUES⁶⁻⁹

Effets secondaires fréquents (%)	Étude 016 Borghain et coll (2014a)			Étude 018 Borghain et coll (2014b)			Étude SETTLE Schapira et coll (2017)	
	Placébo (n= 222)	50 mg (n=224)	100 mg (n=223)	Placébo (n= 175)	50 mg (n=189)	100 mg (n=180)	Placébo (n=275)	Safinamide (n=274)
Dyskinésie	12,6	18,3	21,1	21,7	31,2	27,8	5,5	14,6
Exacerbation MdeP	8,1	4,0	5,4	24,0	22,2	23,9	1,8	2,6
Cataracte	5,9	6,3	4,9	15,4	14,3	13,9	Nd	Nd
Douleur dorsale	5,9	5,4	4,5	12,0	9,0	12,8	5,1	3,3
Céphalées	4,5	4,9	5,8	7,4	10,6	8,3	6,2	4,4
Insomnie	Nd	Nd	Nd	6,3	11,1	7,2	1,8	3,6
Chute	Nd	Nd	Nd	9,7	10,6	8,3	3,6	6,6
Hypertension	3,6	4,5	5,8	6,9	10,1	10,0	2,2	1,5

N.B. : Les effets secondaires sélectionnés apparaissent dans le tableau lorsque rapportés dans au moins deux des trois études présentées; Nd : non déterminé

IV

PRINCIPALES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES DU SAFINAMIDE

Classe médicamenteuse	Médicaments (exemples)	Effet possible de l'interaction	Commentaires
Inhibiteurs de la MAO	Rasagiline, sélégiline, linézolide, moclobémide	Inhibition non sélective de la MAO, risque de crise hypertensive	Contre-indiqué; la monographie recommande un délai de 14 jours entre la fin de la prise de safinamide et le début de la prise d'un autre inhibiteur de la MAO.
Mépidine et ses dérivés de type opiacés	Mépidine, tramadol, tapentadol	Risque accru de syndrome sérotoninergique	Contre-indiqué; la monographie recommande un délai de 14 jours entre la fin de la prise de safinamide et le début de la prise de la mépidine ou de ses dérivés opiacés.
Modulateurs de la sérotonine	ISRS, ISRN, Antidépresseurs tricycliques, cyclobenzaprine, millepertuis	Risque accru de syndrome sérotoninergique	Contre-indiqué selon la monographie. La prise de ISRS doit se limiter à la plus petite dose efficace possible.
Sympathomimétiques	Pseudoéphédrine, phényléphrine	Hypertension	Suivi de la tension artérielle recommandé.
Dextrométhorphan	NA	Risque de psychose ou de trouble du comportement	Contre-indiqué selon la monographie.
Tyramine	Aliments riches en tyramine (>150 mg) p. ex., fromages	Risque de crise hypertensive	Aucune restriction alimentaire avec la prise de safinamide ⁴ malgré la recommandation d'éviter les aliments riches en tyramine, tel que mentionné dans la monographie.
Lévodopa/carbidopa	NA	Dyskinésies	Risque d'exacerber les dyskinésies déjà existantes, selon monographie.
Antagonistes dopaminergiques	Phénothiazines, butyrophénones, thioxanthènes et métoclopramide	Diminution de l'efficacité du safinamide	Risque d'exacerbation des symptômes de la MdeP.

NA : non applicable

> L'objectif primaire était la variation moyenne de la durée quotidienne des périodes « on » sans dyskinésie chez les patients du groupe placebo, comparativement au groupe safinamide.

Les auteurs rapportent une prolongation des périodes « on » de 0,96 heure ($p < 0,001$) avec la prise de safinamide (**Tableau II**), et ce, dès la deuxième semaine de prise. Cela concorde avec les études décrites précédemment.

Plusieurs objectifs secondaires ont été évalués : notamment, les auteurs ont observé une diminution de la durée des périodes « off » de - 1,03 heure ($p < 0,001$) chez les patients sous safinamide. De plus, le score UPDRS III en période « on » a diminué de 1,82 ($p = 0,003$), ce qui indique une amélioration des symptômes des patients. De plus, les auteurs mentionnent une diminution du score PDQ-39 de 2,33 ($p = 0,006$). Ainsi, ces indicateurs ont démontré un effet significatif du safinamide sur la qualité de vie des sujets à l'étude.

Enfin, comme lors des études précédentes, les auteurs ont évalué le profil d'innocuité du safinamide^{8,9}. La dyskinésie semblait, comme rapporté précédemment, l'effet secondaire le plus souvent rapporté à la suite de la prise de safinamide (voir **Tableau III**). Le safinamide n'a eu aucun effet délétère sur la santé physique des patients, les tests de laboratoire ou toute

V POSOLOGIE ET COÛT DU TRAITEMENT DES PRINCIPALES THÉRAPIES D'APPOINT DANS LA MALADIE DE PARKINSON

Médicaments	Safinamide	Rasagiline	Sélégiline	Entacapone	Dompéridone	Apomorphine	Amantadine
Mécanisme d'action/classe	Effet inhibiteur MAO-B Modulateur de la dopamine	Effet inhibiteur MAO-B Modulateur de la dopamine	Effet inhibiteur MAO-B Modulateur de la dopamine	Inhibiteur de la COMT Modulateur de la lévodopa	Agoniste dopaminergique	Agoniste dopaminergique	Antagoniste de la NMDA Modulateur de la dopamine
Posologie usuelle	50 à 100 mg PO DIE	0,5 à 1 mg PO DIE	5 mg PO DIE à BID	200 mg PO BID à QID	10 mg PO DIE à QID	10 à 30 mg SL si besoin	100 mg DIE à QID
Forme	Comprimés de 50 et 100 mg	Comprimés de 0,5 et 1 mg	Comprimés de 5 mg	Comprimés de 200 mg	Comprimés de 10 mg	Films sous-linguaux	Capsules de 100 mg
Couverture RAMQ	Non couvert	Couvert	Couvert	Couvert	Couvert	Non couvert	Couvert
Coût mensuel du traitement (approx.)	250,49 \$	138,37 \$	49,88 \$	42,99 \$	18,43 \$	340,31 \$	33,57 \$

MAO-B : monoamine oxydase type B; COMT : catéchol O-méthyltransférase; NMDA : N-méthyl-D-aspartate.

analyse cardiographique effectuée lors de l'étude. Les auteurs n'ont constaté aucun effet significatif sur la santé ophtalmique des patients dans les deux groupes à l'étude.

L'ensemble des études cliniques décrites ici permet d'établir que les bénéfices du safinamide se font ressentir principalement lors d'une prise quotidienne de 100 mg.

En fin de compte, le safinamide a un profil d'innocuité favorable à son utilisation sur une période étudiée allant jusqu'à 24 mois. Néanmoins, son impact sur la qualité de vie des patients est très limité. Le prescripteur pourra donc suggérer la prise de safinamide en cas d'échec à une ou plusieurs autres thérapies d'appoint.

Effets indésirables

Les principaux effets indésirables du safinamide sont décrits dans le **Tableau III**.

Les essais cliniques décrivent les effets indésirables suivants comme étant les plus fréquents : dyskinésies ; céphalées ; troubles de la vision ; risque d'hypertension et d'hypotension orthostatique, risque d'insomnie et de sommeil soudain (voir section suivante).

Mises en garde et contre-indications

Survenue de sommeil soudain

Le fabricant de safinamide émet une alerte à l'intention des professionnels de la santé au sujet d'un risque de sommeil soudain lors d'activités quotidiennes, comme la conduite d'un véhicule. Les professionnels de la santé devraient prévenir les patients que la survenue de sommeil soudain est une contre-indication à la conduite d'un véhicule ou à l'utilisation d'une machinerie lourde. Dans certains cas, la prise de safinamide a été suspendue définitivement⁷.

Trouble de la vision

Le safinamide ne devrait pas être administré chez les patients avec antécédents connus de maladie rétinodégénérative (p. ex., albinisme, dégénérescence maculaire ou rétinienne, uvéite, maladie dégénérative familiale). Le safinamide peut également entraîner l'apparition de cataractes; un suivi ophtalmique est nécessaire chez certains patients à risque⁷.

Pédiatrie

L'efficacité et l'innocuité du safinamide n'ont pas été étudiées chez les patients de moins de 18 ans⁷.

Gériatrie

Les patients de plus de 75 ans représentaient seulement 4 % de la population des sujets à l'étude dans les différents essais cliniques. Ainsi, les données sur l'utilisation du safinamide dans ce groupe d'âge sont très limitées. La majorité des patients atteints de MdeP au stade modéré à avancé dans les essais cliniques étaient âgés de 55 à 75 ans⁷.

Grossesse

Aucune étude n'a été menée chez les femmes enceintes. Les données animales laissent envisager un risque de toxicité fœtale et d'atteinte au système reproducteur de la mère. Le safinamide ne devrait donc pas être utilisé chez les femmes enceintes; les femmes en âge de procréer devraient être avisées qu'il leur faut éviter toute grossesse durant le traitement⁷.

Allaitement

La présence d'effets secondaires chez les nouveau-nés lors d'études animales indiquerait que le safinamide est excrété dans le lait maternel. Ainsi, vu les risques, les femmes traitées par le safinamide ne devraient pas allaiter⁷.



CONSEILS AUX PATIENTS

- Le safinamide est indiqué comme traitement d'appoint à la lévodopa en présence de périodes « on » raccourcies accompagnées de dyskinésies, chez les patients pour lesquels un traitement d'appoint déjà existant serait insuffisant.
- La dose de départ est habituellement de 50 mg 1 fois par jour, sans égard pour les repas. En général, après 14 jours, la dose augmente à 100 mg 1 fois par jour. Ce médicament peut être pris pour une longue période, sans diminution de son efficacité.
- Vous devriez constater une prolongation des périodes quotidiennes sans symptômes (« on ») et une diminution des périodes quotidiennes avec symptômes (« off ») d'ici 14 à 28 jours après le début de la prise de safinamide. De plus, vous devriez ressentir une diminution des symptômes liés aux mouvements (dyskinésies, coordination, tremblements, etc.) d'ici les prochaines semaines. Ainsi, vous devriez avoir plus de facilité à accomplir vos activités quotidiennes.
- Le safinamide occasionne certains effets secondaires, les plus fréquents étant notamment un risque d'augmentation des dyskinésies, des maux de tête, une tension artérielle élevée et de la somnolence au point de vous sentir gagné par un sommeil soudain. Vous devez vous abstenir de conduire et de faire des activités demandant de la vigilance.
- Il sera possible de diminuer la posologie quotidienne de lévodopa si vous ressentez les effets bénéfiques du safinamide.
- Le safinamide est une option de traitement alternative aux autres thérapies d'appoint accessibles, notamment la rasagiline et la sélégiline.



CAS CLINIQUE 3/3

Vous rencontrez M. YC afin de lui expliquer la prise de safinamide : vous lui mentionnez que cette prise prolongera surtout les périodes de la journée sans ses tremblements et raccourcira les périodes symptomatiques. Les effets du safinamide s'ajouteront à la thérapie actuelle. De plus, vous insistez sur le fait que ces effets se feront sentir surtout lors de la prise de 100 mg; le médicament sera efficace dès la deuxième semaine de prise. Vous encouragez la prise régulière une fois par jour le matin avec ou sans nourriture, et lui demandez surtout de poursuivre la prise de lévodopa/carbidopa et des autres thérapies d'appoint, mais de cesser la prise de rasagiline. Vous l'invitez fortement à maintenir un journal personnel décrivant les périodes dites « on » et « off ».

M. YC devra surveiller l'apparition de plus de tremblements et de mouvements involontaires (dyskinésies) inhabituels, de maux de tête ou de changements dans sa vision; vous lui suggérez également de monitorer sa tension artérielle à l'occasion. Vous établissez avec lui un plan de suivi à 14 jours, puis à un mois après le début de la prise. Vous vous assurez également qu'il sera suivi par son neurologue dans le cadre d'une évaluation médicale régulière. En cas d'échec, vous lui suggérez de vous contacter ou de profiter d'une prochaine visite médicale pour modifier la thérapie d'appoint.



> Insuffisance hépatique

Les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée devraient limiter la prise de safinamide à 50 mg par jour. Aucune étude n'a été menée chez les patients avec insuffisance hépatique grave, mais certaines publications suggèrent de ne pas prescrire le safinamide aux patients qui en sont atteints⁴.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée à avancée⁷.



SUIVI ET SURVEILLANCE DE LA THÉRAPIE

Efficacité

- Prolongation de la durée des périodes sans symptômes (« on »)
- Diminution de la durée des périodes symptomatiques (« off »)
- Amélioration des symptômes moteurs
- Après 14 jours de prise

Innocuité

- Augmentation des dyskinésies si déjà présentes
- Survenue d'un sommeil soudain
- Surveillance de la tension artérielle à la fois debout et allongé
- Surveillance de troubles de la vision
- Éviter les interactions médicamenteuses, notamment avec les autres IMAO, le dextrométhorphan, le tramadol et ses dérivés

Interactions médicamenteuses

Le **Tableau IV** résume les interactions significatives décrites dans la monographie du safinamide⁷. La conduite à tenir pour le professionnel de la santé est résumée dans la colonne « Commentaires ».

Posologie et coût de traitement

Le **Tableau V** illustre la posologie et le coût du traitement par safinamide, comparativement à certains autres traitements (à titre d'exemples) déjà offerts au Canada dans le contexte d'une thérapie d'appoint par la lévodopa dans le cadre de la MdeP.

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

Conclusion

Le safinamide est indiqué comme traitement d'appoint à la prise de lévodopa chez les patients atteints d'une forme modérée ou avancée de MdeP et souffrant de dyskinésies. Selon les études cliniques décrites plus haut, ce médicament montre des bénéfices modestes quant aux symptômes moteurs et cognitifs^{8,9,10}. D'autres études seront nécessaires pour définir un effet thérapeutique définitif sur la qualité de vie des patients; certaines études récentes de type rétrospectives à faible échantillon décrivent des bénéfices en matière de symptômes cognitifs et comportementaux, mais les conclusions restent très limitées^{2,13,14}. Néanmoins, les effets du safinamide sont comparables à ceux des autres thérapies d'appoint, mais



OPINION D'UN EXPERT SUR LE MÉDICAMENT

Le safinamide, inhibiteur de la monoamine oxydase B, est un nouveau médicament pour le traitement des patients atteints de la maladie de Parkinson. Cette nouvelle classe de médicaments représente une option thérapeutique intéressante chez les patients présentant la maladie à un stade intermédiaire ou avancé et qui ont des fluctuations motrices sous lévodopa ou en association avec d'autres médicaments antiparkinsoniens. Le safinamide n'est pas recommandé chez les patients ayant des dyskinésies graves et invalidantes à un stade intermédiaire ou avancé de la maladie. Il est indiqué en association avec la lévodopa ou avec les autres classes de médicaments antiparkinsoniens. On note une augmentation du temps passé en période « on » dans les études de phase III sur le safinamide, comparativement au placebo. Cependant, les études n'ont pas démontré une réduction de la morbidité-mortalité associée à la maladie de Parkinson ni une amélioration de la qualité de vie des patients.

Louise Mallet, pharmacienne

son coût reste nettement plus élevé; l'INESSS recommande d'ailleurs son remboursement à condition de limiter le fardeau économique sociétal³.

Malgré un profil d'innocuité favorable, le safinamide pourrait rester un choix de deuxième ou troisième plan. Il deviendrait donc intéressant de mieux définir sa place dans l'arsenal thérapeutique, puisqu'il semble que les cliniciens doivent pour l'instant procéder par essai-erreur afin de déterminer la thérapie d'appoint convenable pour leurs patients. ■

Références

1. Kalia, Lang. *Parkinson's Disease* Lancet 2015; 386: 896-912.
2. Grimes D, Fitzpatrick M, Gordon J, et coll. Lignes directrices canadiennes sur la maladie de Parkinson. CMAJ 2019;9(191):E989-1004.
3. INESS, avis de décision, Safinamide (Onstryv). Janvier 2020. Consulté en juin 2021. Disponible à : https://www.iness.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2020/Onstryv_2020_01.pdf
4. Blair HA, Dhillon D. *Safinamide: A review in Parkinson's Disease*. CNS Drugs (2017) 31:169-76.
5. Teixeira FG, Gago MF, Marques P, et coll. Safinamide: A new hope for Parkinson's disease? Drug Discovery Today 2018. 23 (3): 736-44.
6. Chung JY, Lee JW, Ryu CH, et coll. 1-(2-[4-Benzyloxyphenoxy]Ethyl) Imidazole inhibits monoamine oxidase B and protects against neuronal loss and behavioral impairment in rodent models of Parkinson's disease. J Neurosci Res. 2015 Aug;93(8):1267-78.
7. Monographie du safinamide (Onstryv). Consulté en juin 2021. Disponible à : https://www.valeopharma.com/Onstryv_PM_E_16DEC2020.pdf
8. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, et coll. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. Mov Disord. 2014a;29(2):229-37.
9. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, et coll. Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to levodopa in mid to late Parkinson's disease. Mov Disord. 2014b;29(10):1273-80.
10. Schapira AH, Fox SH, Hauser RA, et coll. Assessment of safety and efficacy of safinamide as a levodopa adjunct in patients with parkinson disease and motor fluctuations: A randomized clinical trial. JAMA neurology 2017;74(2):216-24.
11. RAMQ. Liste des médicaments. Publiée le 27 mai 2021. Consultée en juin 2021. Disponible à : https://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/medicaments/liste-med_2021-05/Liste_medicaments_fr_2021-05.pdf
12. De Micco R, Satolli S, Siciliano M, et coll. Effects of safinamide on non-motor, cognitive, and behavioral symptoms in fluctuating Parkinson's disease patients: A prospective longitudinal study. Neurol Sci. 2021 May 24.
13. Santos García D, Labandeira Guerra C, Yáñez Baña R, et coll. Safinamide Improves Non-Motor Symptoms Burden in Parkinson's Disease: An Open-Label Prospective Study. Brain Sci. 2021 Mar 2;11(3):316.
14. Peña E, Borrué C, Mata M, Martínez-Castrillo JC, et coll. Impact of SAfinamide on Depressive Symptoms in Parkinson's Disease Patients (SADness-PD Study): A multicenter retrospective study. Brain Sci. 2021 Feb 13;11(2):232.

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



Accréditation valide

du 3 août 2021

au 31 août 2022

Donne: **3 h 45**

N° d'accréditation: **8855**

15. Concernant le mécanisme d'action du safinamide dans la maladie de Parkinson, quel énoncé est vrai ?

- Le safinamide est un analogue dopaminergique qui complète l'effet de la lévodopa.
- En cas de dyskinésies gênantes sous lévodopa, on peut remplacer la lévodopa par le safinamide seul, car le safinamide a des effets prodopaminergiques.
- Le safinamide est un inhibiteur hautement sélectif et réversible de la MAO-B, et un modulateur important des canaux sodiques et de la relâche du glutamate.
- Le safinamide inhibe la COMT et pourrait remplacer l'entacapone comme thérapie d'appoint.

16. Parmi les énoncés suivants, lequel définit le mieux l'indication clinique du safinamide ?

- Le safinamide est indiqué comme traitement d'appoint chez les patients sous lévodopa.
- Le safinamide devrait toujours être tenté en premier comme traitement d'appoint à la lévodopa.
- Le safinamide ne devrait pas être envisagé chez les patients pour lesquels les autres traitements d'appoint ont échoué.
- On peut combiner le safinamide avec tous les traitements d'appoint existants.

17. Concernant les études cliniques définissant l'efficacité du safinamide comme traitement d'appoint à la lévodopa dans la MdeP, quel énoncé suivant est vrai ?

- L'efficacité du safinamide est conditionnelle à la prise d'une dose stable de lévodopa.
- Toutes les études ont démontré que le safinamide est plus efficace que la rasagiline dans la prolongation des périodes « on ».
- Le safinamide prolonge les périodes « on » et réduit les périodes « off » chez les patients atteints de dyskinésies et déjà sous un régime de lévodopa avec ou sans autres thérapies d'appoint.
- Le safinamide a clairement augmenté la qualité de vie des patients, telle que représentée par une amélioration de tous les indices de fonctionnalité (p. ex., UPDRS, PDQ, CGI, etc.) sous études.

18. Concernant les effets secondaires et interactions rapportés pour le safinamide, quel énoncé est faux ?

- Le safinamide peut augmenter l'incidence des dyskinésies.
- La prise concomitante d'inhibiteurs de la MAO-B avec le safinamide est contre-indiquée.
- Les interactions médiées par les cytochromes P450 avec le safinamide sont cliniquement significatives et devraient être évitées.
- Le safinamide peut occasionner la survenue d'un sommeil soudain.

19. Concernant les conseils aux patients, lequel des énoncés suivants est vrai ?

- Le safinamide devrait diminuer vos symptômes dès la première dose.
- Vous devrez diminuer la dose de lévodopa dès la prise de 100 mg de safinamide.
- La posologie usuelle est progressive et débute à 50 mg 1 fois par jour pour 14 jours; elle est de 100 mg 1 fois par jour par la suite.
- Le safinamide diminue les symptômes reliés à l'humeur après 14 jours de traitement.



Québec Pharmacie

ÉQUIPE ÉDITORIALE

DIRECTION

RÉDACTRICE EN CHEF

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

RÉDACTEUR EN CHEF ADJOINT

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

DIRECTEUR DE LA RÉDACTION

Christian Leduc

DIRECTEUR ARTISTIQUE

Dino Peressini

RÉDACTRICE EN CHEF ADJOINTE,

VOLET INTÉGRATION WEB

Anne Hébert

COORDONNATRICE, ÉDITORIAL

Sylvie Graveson

COMITÉ DE RÉDACTION

À vos soins

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

Place aux questions

Sandra Bélanger, B. Pharm.

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

À votre service sans ordonnance

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

Les pages bleues

Thi Thanh Yen Nguyen, B. Pharm., DESS

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

Avez-vous entendu parler de...

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

Pharmacovigilance

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

Intervenir

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

PUBLICITÉ

DIRECTRICE DE COMPTES, MONTRÉAL

Nancy Dumont

ndumont@ensembleiq.com

DIRECTEURS DE COMPTES, TORONTO

C. Norman Cook

ncook@ensembleiq.com

Marty Rissin

mrissin@ensembleiq.com

Scott Tweed

stweed@ensembleiq.com

PREMIÈRE VICE-PRÉSIDENTE,
CANADA

Donna Kerry

PREMIER VICE-PRÉSIDENT, OPÉRATIONS

Derek Estey

COORDONNATEUR, PUBLICITÉS NUMÉRIQUES

Dereck Archambault

DIRIGEANTS ENSEMBLEIQ

PRÉSIDENTE

ET CHEF DE

LA DIRECTION

Jennifer Litterick

PREMIÈRE DIRECTRICE,

FINANCES

Jane Volland

PREMIÈRE DIRECTRICE,

INNOVATION

Tanner Van Dusen

PREMIÈRE DIRECTRICE,

RESSOURCES

HUMAINES

Ann Jadown

VICE-PRÉSIDENT

EXÉCUTIF,

ÉVÉNEMENTS

ET CONFÉRENCES

Ed Several

VICE-PRÉSIDENT

EXÉCUTIF,

CONTENUS

Joe Territo

SERVICE DE GESTION DES ABONNEMENTS

2000, rue Peel, bureau 760, Montréal QC H3A 2W5

Tél.: 1 877 687-7321

Télec.: 1 888 520-3608

quebecpharmacie@professionsante.ca

Québec Pharmacie est diffusée 6 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 – octobre 2021.*

N'hésitez pas à exprimer votre opinion!

cleduc@ensembleiq.com