

Québec Pharmacie

LA REVUE DE FORMATION CONTINUE DU PHARMACIEN

Volume 57 – n° 8
décembre 2010 – janvier 2011

Protection solaire À vos marques, prêts, appliquez!

À VOS SOINS
**Traitement
préventif
des lithiases
urinaires**

LES PAGES BLEUES
**Convulsions
fébriles**

**D'UNE PAGE
À L'AUTRE**
**Maîtrise de
la tension
artérielle**

WWW.PROFESSIONSANTE.CA

Éditrice Groupe Santé

Caroline Bélisle, 514 843-2569

caroline.belisle@rci.rogers.com

Directeur des rédactions, Groupe Santé

Rick Campbell, 416 764-3891

rick.campbell@rci.rogers.com

Directrice de la rédaction

Caroline Baril, 514 843-2573

caroline.baril@rci.rogers.com

Rédactrice en chef

Hélène-M. Blanchette, B. Pharm.

Rédacteur en chef adjoint

Jean-François Guévin, B. Pharm., M.B.A., Pharm. D.

Adjointe à la directrice de la rédaction

Mélanie Alain

Direction artistique

Dino Peressini

Graphistes

Jocelyne Demers, Pascal Gornick

Comité de rédaction

AVEZ-VOUS ENTENDU PARLER DE...

Isabelle Giroux, B. Pharm. M. Sc.

Dominique Harvey, B. Pharm.

À VOS SOINS

Sonia Lacasse, B. Pharm.

Sophie Grondin, B. Pharm. M. Sc.

À VOTRE SERVICE SANS ORDONNANCE

Nancy Desmarais, B. Pharm.

Julie Martineau, B. Pharm.

DE LA MÈRE AU NOURRISSON

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

D'UNE PAGE À L'AUTRE

Isabelle Boisclair, B. Pharm., M. Sc.

Nicolas Paquette-Lamontagne, B. Pharm., M. Sc., M.B.A.

INFOROUTE

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

LES PAGES BLEUES

Chantal Duquet, B. Pharm., M. Sc.

Ingrid Wagner, B. Pharm.

PHARMACOVIGILANCE

Christine Hamel, B. Pharm., M. Sc.

PLACE AUX QUESTIONS

Elyse Desmeules, B. Pharm.

SANTÉ PUBLIQUE

Suzie Lavallée, B. Pharm.

Membre honoraire

Georges Roy, M. Pharm.

Publicité

Directrices de comptes, Montréal

Josée Plante 514 843-2953

Pauline Shanks 514 843-2558

Directrices/Directeurs de comptes Toronto

Teresa Tsuji 416 764-3905

Norman Cook 416 764-3918

Sara Mills 416 764-4150

Stephen Kranabetter 416 764-3822

Carrières et professions, Montréal

514 843-2132

Gestionnaire des projets spéciaux

Chantal Benhamon 514 843-2570

Coordonnatrice de la production

Rosalina Lento 514 843-2557

Histoire d'anniversaire et de joyeuses fêtes!

Comme ça, les cégépiens ne savent pas qui étaient Robert Bourassa et Jean Drapeau. Ils boudent les cours d'histoire. En fait, les trois quarts d'entre eux ne feront aucun cours d'histoire durant leurs années collégiales¹. On s'étonne, on s'insurge, on monte aux barricades dans les tribunes téléphoniques et dans les journaux. C'est certain que le cours d'histoire est souvent le mal-aimé des écoliers et des étudiants. Camouflé sous l'appellation pompeuse d'histoire et éducation à la citoyenneté, on n'y apprend plus de dates (ou si peu). Si Gérard Depardieu n'avait pas fait le film 1492, pas sûr que certaines générations sauraient qui a découvert l'Amérique (et, non, ce n'est pas Gérard!)

Et nous, que savons-nous de notre histoire pharmaceutique? Après tout, elle remonte au tout début de la Nouvelle-France avec Louis Hébert, premier colon à venir s'installer ici et qui était apothicaire là-bas, à Paris, près du Louvres. Puis il y eu les apothicaires, ces religieuses qui dirigeaient les apothicaireries des hôpitaux des XVII^e et XVIII^e siècles. La plus célèbre fut sans doute Judith Moreau de Brésoles, première supérieure des Hospitalières et directrice de l'Hôtel-Dieu. Puis, il y a eu les Jésuites, les *chemists*, les *druggists*, etc.

Je n'ai pas la prétention de vous faire ici un cours d'histoire. Mais, comme nos cégépiens, je pense qu'on ne la connaît pas suffisamment. Je suis de l'école de ceux qui pensent qu'il faut savoir d'où l'on vient pour trouver où l'on va. En 1870, il y a donc 140 ans cette année, une trentaine d'apothicaires, très majoritairement anglophones à l'époque, se sont réunis dans un édifice de la rue Saint-Jacques pour discuter des aspects commerciaux et scientifiques de la pharmacie et créer ainsi la première association professionnelle pharmaceutique, la *Montreal Chemists Association*, l'ancêtre de l'Ordre des pharmaciens du Québec.

Leurs principales revendications étaient les conditions d'obtention du titre de pharmacien et la reconnaissance d'une plus grande indépendance. Surprenant, non? Leur premier exercice financier s'est même terminé avec un surplus de 125 \$! Leur solidarité était telle qu'un observateur de l'époque avait affirmé que les médecins devaient s'inspirer de leur exemple². Parfois, je me dis que les médecins ont appris rapidement et que nous, nous avons perdu une partie de cette belle solidarité dans les méandres de l'histoire.

Ça chicane et ça tiraille à l'occasion dans notre profession. Les pharmaciens en établissement se disent plus innovateurs et plus avant-gardistes

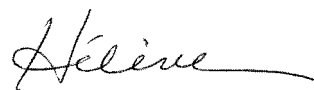
que l'Ordre des pharmaciens. Les propriétaires ne pensent qu'à leur volume d'ordonnances mensuel, ne voient pas plus loin que la rémunération à l'acte et ne comprennent pas pourquoi l'Ordre encadre la pratique. Les pharmaciens salariés ne s'intéressent à lui que lorsqu'ils reçoivent une lettre leur annonçant une inspection. Certains syndicats professionnels trouvent que l'Ordre va trop loin, d'autres qu'il ne va pas assez vite.

Certains pharmaciens doutent de la qualité des soins offerts en milieu communautaire. Des pharmaciens font de l'obstruction systématique lors du transfert de dossiers, d'autres «empruntent» des patients de façon discutable. Tous ces gestes minent la solidarité qui semblait si chère aux apothicaires de 1870. Je ne dis pas qu'il faut toujours être d'accord en tout et sur tout. Les débats font avancer les idées, pour peu qu'ils soient faits avec respect.

Or, l'Ordre est la seule entité qui regroupe tous les pharmaciens. Son existence est vouée à la protection du public. D'un certain point de vue, n'est-ce pas aussi notre mission quotidienne? Chaque fois que nous avons été solidaires, notamment dans la défense du droit de propriété et le retrait du tabac dans les pharmacies durant les années 1990, notre profession a gagné en respect et en crédibilité. Nous sommes encore une fois dans une période effervescente, où le développement de nouveaux actes, entre autres, ne dépend peut-être maintenant que de notre volonté d'unir nos forces. C'est en poussant ensemble dans la même direction que nous avancerons. Pas en se tirant dessus. Il faudrait bien avoir quelque chose à fêter au 150^e anniversaire...

Et je profite de cet espace pour vous souhaiter, à vous et à vos familles, un très joyeux Noël et une bonne et heureuse année. Que la Vie vous apporte ce que vous désirez au fond de votre cœur. Le mien espère pour vous, santé, amour, succès, amitié, tendresse, etc.

Bises,



1. *Cyberpresse* 24 novembre.
2. Extrait de J. Collin et D. Béliveau. *Histoire de la pharmacie au Québec*. 1994 p.108-110

Fondée en 1870, l'Association pharmaceutique de la province de Québec devient le Collège des pharmaciens en 1944. L'Ordre des pharmaciens du Québec tel que nous le connaissons aujourd'hui a été créé au moment de l'adoption du *Code des professions*, en 1974.

Les Éditions Rogers Media

Brian Segal, Président

GROUPE DES PUBLICATIONS D'AFFAIRES ET PROFESSIONNELLES

John Milne, Premier vice-président

Paul Williams, Vice-président, éditions financières, extension de marques et développement de services en ligne

Keith Fulford, Directeur du développement de l'auditoire

Janet Smith, Éditrice exécutive, Groupe Santé

Sandra Parente, Directrice générale de Rogers Connecte, titres d'affaires et professionnels

WEB

David Carmichael, Directeur général des activités en ligne

Tricia Benn, Directrice principale, Études de marché Rogers connecte

ÉVÉNEMENTS

Directeur général, conférences et événements
Stephen T. Dempsey

Pour nous joindre :

Québec Pharmacie, 1200 avenue McGill College, bureau 800, Montréal (Québec) H3B 4G7.
Téléphone : 514 845-5141, Télécopieur : 514 843-2184,
Courriel : quebecpharmacie@rci.rogers.com ou
Christine D'Aoust, adjointe administrative
Tél. : 514 843-2102, christine.daoust@rci.rogers.com

Abonnement ou changement d'adresse

Pour les pharmaciens

Ordre des pharmaciens du Québec

par courriel : ordrepharm@opq.org

par télécopieur : 514 284-3420

par téléphone : 514 284-9588

Pour les non-pharmaciens

1200, McGill College, bureau 800
Montréal (Québec) H3B 4G7

Francine Beauchamp, coordonnatrice de la diffusion

Tél. : 514 843-2594 • Téléc. : 514 843-2182

francine.beauchamp@rci.rogers.com

Tarifs : Canada : 69 \$ par année, 103 \$ pour 2 ans, 8 \$ l'exemplaire. Tarif de groupe/vrac : 55,20 \$ (min. 6 exemplaires). États-Unis et international (abonnement individuel seul.) : 110 \$ par année. Taxes en vigueur non comprises.

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. Envoi de poste - publications, convention n° 40070230.

Québec Pharmacie est imprimé par Imprimeries Transcontinental et est publié 8 fois l'an par Rogers Media.

Vous pouvez consulter notre politique environnementale à : www.leseditionsrogers.ca/about_rogers/environmental.htm

SOMMAIRE

Volume 57 - n° 8 - décembre 2010 / janvier 2011

Vous trouverez les questions de formation continue à la fin de chacun des articles.

3

ÉDITORIAL

Histoire, anniversaire et joyeuses fêtes !

8

À VOS SOINS

Le traitement préventif des lithiases urinaires

11

PLACE AUX QUESTIONS

Déficit en vitamine B₁₂ secondaire à la prise de metformine ?

16

PHARMACOVIGILANCE

Hallucinations visuelles associées à la prise de triméthoprim-sulfaméthoxazole

21

LES PAGES BLEUES

Les convulsions fébriles

29

DE LA MÈRE AU NOURRISSON

Les statines durant la grossesse et l'allaitement

37

D'UNE PAGE À L'AUTRE

Maîtrise de la tension artérielle en pharmacie communautaire

41

À VOTRE SERVICE SANS ORDONNANCE

Protection solaire : À vos marques, prêts, appliquez !



Aussi :

Le 140^e anniversaire de l'OPQ à la page 34

Le traitement préventif des lithiases urinaires

Mme TG, une femme de 54 ans, se présente à la pharmacie avec une ordonnance de diclofénac 50 mg po TID PRN et de tamsulosine 0,4 mg po DIE. Durant votre discussion avec cette patiente, vous apprenez qu'elle prend ces médicaments pour un calcul au rein. Elle précise que c'est son troisième épisode depuis deux ans et que l'analyse des calculs précédents avait révélé une composition d'oxalate de calcium. Elle souhaite à tout prix éviter que ces épisodes se reproduisent. Quelles seront vos interventions dans cette situation ?

Texte rédigé par **Amélie St-Onge**, B. Pharm.,
M.Sc., Pharmacie Martin Ouellet, et **Andréanne
Rozon**, B. Pharm., M.Sc., Pharmacie Dale Pike.

Texte original soumis le 14 août 2010.

Texte final remis le 4 octobre 2010.

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

Discussion

Environ 10 % des hommes et 5 % des femmes souffrent d'au moins une lithiase urinaire au cours de leur vie^{1,2}. Il y a plusieurs facteurs de risque en matière de lithiase urinaire, à savoir l'âge, la déshydratation, une histoire familiale ou un antécédent personnel de lithiase urinaire, l'obésité, un problème de santé associé à la formation de lithiase (p. ex., hyperparathyroïdie, acidose tubulaire rénale, maladie inflammatoire intestinale, résection intestinale et sarcoïdose) et un médicament associé aux lithiases urinaires (p. ex., supplément de calcium et de vitamine D, haute dose de vitamine C [> 4 g/jour], triamterène, acétazolamide, sulfonamides et indinavir)¹⁻⁶. Des facteurs de risque environnementaux peuvent aussi intervenir dans la pathogenèse des lithiases urinaires, soit un

régime alimentaire riche en sodium, le pH et un faible volume urinaire^{1,3-6}.

Dans 80 % des cas, les lithiases urinaires sont composées de calcium, soit du sel d'oxalate (70 %) ou du sel de phosphate (10 %)^{1,3,6,7}. Les causes possiblement associées aux lithiases d'oxalate de calcium sont l'hypercalciurie avec ou sans hypercalcémie, l'hyperoxalurie et/ou l'hypocitraturie (le citrate est un important inhibiteur de la formation de calcul d'oxalate et de phosphate de calcium). L'hyperuricosurie pourrait également participer à la formation de calcul d'oxalate de calcium, mais le mécanisme demeure controversé. Pour ce qui est des lithiases de phosphate de calcium, elles sont causées par les mêmes anomalies urinaires que les calculs d'oxalate de calcium, à l'exception de l'hyperoxalurie. Elles sont aussi associées à l'acidose tubulaire rénale distale ou à l'hyperparathyroïdie primaire. Les autres types de lithiase urinaire sont les lithiases d'acide urique (10 %), de struvite (5-10 %) et de cystine (1 %), ainsi que les lithiases causées par des médicaments (1 %)^{1,3,5-7}.

Lors d'un épisode de colique néphrétique, l'objectif est de maîtriser la douleur et de favoriser l'expulsion du calcul afin de prévenir les complications (p. ex., dommage irréversible au parenchyme rénal). Un anti-inflammatoire non stéroïdien et/ou un opioïde peuvent être utilisés afin d'atténuer la douleur^{1,3,4}. Pour une lithiase de moins de 10 mm, un antagoniste α -1 adrénergique (tamsulosine) peut être utilisé jusqu'à l'expulsion du calcul ou durant un maximum de quatre semaines. D'autres méthodes plus efficaces peuvent également être employées (p. ex., lithotritie par ondes de choc, urétéroscopie ou néphrolithotomie percutanée)^{3,8}. Les patients doivent être informés qu'ils doivent filtrer leur urine et apporter tout calcul ou fragment retrouvé afin d'en analyser la composition. Cela permettra aux cliniciens de choisir le traitement pharmacologique préventif adéquat pour ce type de lithiase^{3,8}. L'investigation sérique et urinaire (analyse d'urine et collecte d'urine sur 24 heures) sont aussi des méthodes diagnostiques complémentaires permettant d'évaluer le type de lithiase^{1,4,7,9}.

S

Mme TG rapporte avoir eu trois épisodes de coliques néphrétiques en l'espace de deux ans et souhaite prévenir les récurrences de lithiases urinaires.

O

- Femme ménopausée, 54 ans, 90 kg, 162 cm, IMC de 34,4 kg/m², TA = 133/83 mmHg. Aucun problème de santé et d'allergie connu.
- Médication : venlafaxine XR 75 mg po DIE pour bouffées de chaleur.
- Alimentation : 1,5 L d'eau par jour, mets préparés au moins une fois par jour et consommation régulière de viandes rouges et de charcuteries.
- Patiente présentant ses résultats de laboratoire récents confirmant que la lithiase urinaire est composée d'oxalate de calcium avec hypercalciurie.

A

Comme la patiente est à son troisième épisode de lithiase urinaire malgré la tentative de modifier ses habitudes alimentaires, un traitement pharmacologique est recommandé pour prévenir les récurrences de lithiases d'oxalate de calcium associées à une hypercalciurie. L'hydrochlorothiazide est l'agent de choix puisqu'il entraîne une diminution de l'excrétion urinaire de calcium.

P

Nos suggestions :

- Ajouter l'hydrochlorothiazide 25 mg po DIE (dose à réévaluer selon les résultats de collecte urinaire sur 24 heures).
- Renforcer les mesures non pharmacologiques (hydratation, perte de poids, faible consommation de protéines animales et de sel).

Suivre :

- l'efficacité de la thérapie par une collecte urinaire sur 24 heures six à huit semaines après le début de la thérapie, après six mois si des changements positifs se sont produits et, enfin, chaque année;
- les électrolytes sériques, la créatinine sérique et l'urée dans deux semaines, trois mois et chaque année;
- la tension artérielle chaque semaine (la patiente a un tensiomètre à la maison).

Afin de prévenir les récurrences de lithiase urinaire, il est recommandé d'appliquer les mesures non pharmacologiques suivantes. Tout d'abord, il est primordial d'avoir un apport quotidien d'au moins 2 à 2,5 L de liquide afin d'obtenir une diurèse d'environ 2 L par jour. L'hydratation permet de diluer l'urine et prévient la sursaturation des sels faiblement solubles dans l'urine^{1,3,4,5}. Une autre recommandation pour prévenir les récurrences est de limiter l'apport de sodium à 2,3 g par jour. En fait, un régime hyposodé accroît la réabsorption du sodium et de l'eau au niveau du tubule proximal, ce qui entraîne la réabsorption passive du calcium et diminue ainsi la calciurie. À l'inverse, un régime riche en sel augmente la calciurie, l'uricosurie et diminue la citraturie³⁻⁹. Par ailleurs, un indice de masse corporelle élevé corrèle avec la formation de lithiase d'oxalate de calcium en favorisant l'excrétion urinaire d'acide urique et d'oxalate^{2,5,7,8}. Par conséquent, la perte de poids est suggérée afin de prévenir les récurrences de lithiases urinaires. Un régime riche en protéines animales favorise la formation de lithiases urinaires en augmentant la calciurie, l'uricosurie et l'oxalurie, et en diminuant la citraturie. Il est donc suggéré de limiter leur apport à entre 0,8 et 1 g/kg^{4,5,7}. Paradoxalement, il ne faut pas limiter l'apport de calcium chez les patients qui présentent une hypercalciurie. En fait, un régime faible en calcium réduit la quantité de calcium intestinal disponible pour la liaison avec l'oxalate alimentaire. Cela favorise donc l'absorption intestinale d'oxalate libre et sa sursaturation dans l'urine, augmentant ainsi le risque de lithiases. À l'inverse, la prise de suppléments de calcium peut augmenter le risque de lithiases d'oxalate de calcium, mais cela demeure controversé. En bref, la quantité quotidienne de calcium recommandée est 1200 mg par jour⁴⁻⁶. Enfin, les patients qui sont atteints d'hyperoxalurie doivent restreindre leur consommation d'aliments riches en oxalate (p. ex., rhubarbe, épinards, et noix)^{4,5}.

Un traitement pharmacologique est recommandé lorsqu'il y a récurrence de lithiases ou

s'il n'y a pas d'amélioration des anomalies urinaires de la collecte urinaire sur 24 heures après trois à six mois, malgré l'application des mesures non pharmacologiques³⁻⁵. Les médicaments décrits dans cet article s'appliquent au traitement des lithiases de calcium. Pour les autres types de lithiase, les traitements sont expliqués en détail dans les documents de référence^{1,3,4,6,7}. En premier lieu, les diurétiques thiazidiques, comme l'hydrochlorothiazide 25 mg à 50 mg po DIE à BID, sont efficaces pour diminuer les récurrences de lithiases causées par une hypercalciurie. Plus précisément, ils induisent une légère déplétion volémique, ce qui entraîne une augmentation compensatoire de la réabsorption proximale du sodium et, par conséquent, une réabsorption passive du calcium³⁻⁵. Cet effet est optimisé lorsqu'un régime restreint en sodium est respecté⁵. De plus, chez les patients hypertendus, les thiazides sont un choix avantageux. Toutefois, il est important de surveiller la kaliémie avec la prise de thiazides, car ils peuvent induire une hypokaliémie et ainsi entraîner une hypocitraturie par l'augmentation de la réabsorption du citrate^{1,3-7}. En second lieu, le citrate de potassium 20 à 30 mEq po BID à TID est efficace pour diminuer les récurrences de lithiases causées par une hypocitraturie. En fait, le citrate est un inhibiteur de la formation de lithiase puisqu'il forme un complexe soluble avec le calcium, ce qui diminue la quantité de calcium disponible pour la liaison avec l'oxalate ou le phosphate. Le citrate de potassium peut également être utilisé en concomitance avec les thiazides si une hypokaliémie survient^{1,3-7}. Enfin, pour diminuer le risque de récurrences de lithiases d'oxalate de calcium associées à une hyperuricosurie, l'allopurinol 300 mg po DIE (ajusté selon la fonction rénale) permet de diminuer l'uricosurie³⁻⁵. ■

Acte pharmaceutique facturable

Opinion pharmaceutique: ajouter un médicament assuré dans le cadre du régime d'assurance médicaments, complémentaire à un autre médicament assuré, pour en augmenter l'efficacité.

Opinion pharmaceutique

Bonjour Docteur,

Tel que discuté, Mme TG a fait trois épisodes de coliques néphrétiques en deux ans et souhaite prévenir les récurrences. Elle a tenté de modifier ses habitudes alimentaires après les premier et deuxième épisodes, mais elle n'arrive pas à respecter les mesures non pharmacologiques recommandées. Lors d'un échec des mesures non pharmacologiques, un traitement pharmacologique est recommandé afin de prévenir les récurrences de lithiases urinaires. Dans le cas de Mme TG, le calcul est composé d'oxalate de calcium et est associé à une hypercalciurie. Comme nous en avons convenu, l'hydrochlorothiazide 25 mg po DIE est l'agent de choix pour ce type de lithiase et il sera donc instauré chez cette patiente. Afin d'évaluer l'impact de la thérapie sur les anomalies urinaires, une collecte urinaire sur 24 heures est recommandée six à huit semaines après le début de la thérapie, après six mois si des changements positifs se sont produits et chaque année par la suite. Pour le suivi de l'innocuité, les électrolytes sériques, la créatinine et l'urée seront mesurés après deux semaines, trois mois et à chaque année. Nous allons renforcer l'application des mesures non pharmacologiques auprès de la patiente et effectuerons un suivi hebdomadaire de sa tension artérielle.

En toute collaboration,
La pharmacienne

Références

- Hall PM. Nephrolithiasis : Treatment, causes, and prevention. *Cleveland Clinical Journal of Medicine* 2009; 76(10): 583-91.
- Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, Weight Gain, and the Risk of Kidney Stones. *JAMA* 2005; 293(4): 455-62.
- Goldfarb DS. Nephrolithiasis. *Annals of Internal Medicine* 2009; ITC2: 1-16.
- Tiselius HG, Alken P, Buck C, Gallucci M, Knoll T, Sarica K, Türk C. Guidelines on Urolithiasis. *European Association of Urology* 2009: 1-116.
- Curhan GC. Prevention of recurrent calcium stones in adults. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2010.
- Pak CYC. Pharmacotherapy of kidney stones. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9(9): 1509-18.
- Plaisance M. La lithiase urinaire : une opportunité d'intervention médicale. *Le clinicien* 2007; 22(5): 67-70.
- Curhan GC, Aronson MD, Preminger GM. Diagnosis and acute management of suspected nephrolithiasis in adults. In : UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2010.
- Preminger GM, Curhan GC. Evaluation of the adult patient with established nephrolithiasis and treatment if stone composition is unknown. In : UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2010.

QUESTION DE FORMATION CONTINUE

1) Un patient fait une première lithiase urinaire causée par une hypercalciurie. Quelle mesure non pharmacologique parmi les suivantes est associée à un risque augmenté de lithiase ?

- | | |
|---|--|
| A. Régime alimentaire faible en sodium | D. Régime alimentaire faible en protéine animale |
| B. Régime alimentaire faible en calcium | E. Régime alimentaire faible en purine |
| C. Régime alimentaire faible en oxalate | |

Veuillez reporter votre réponse dans le formulaire de la page 66 ►

Qu'en est-il du déficit en vitamine B₁₂ secondaire à la prise de metformine?

Selon certaines études, il semblerait que la prise de metformine perturberait l'absorption de la vitamine B₁₂, provoquant ainsi un déficit. On retrouve en effet, dans la littérature scientifique, des hypothèses permettant d'expliquer par quel mécanisme cela se produit, ainsi que les facteurs de risque associés à cet effet indésirable dont la signification clinique demeure méconnue.

Tomkin et coll. ont publié une des premières études à ce sujet en 1971. Ils ont étudié l'absorption de la vitamine B₁₂ chez 71 patients prenant de la metformine depuis 4,6 ans en moyenne. Ils ont remarqué que 21 patients (30 %) avaient une absorption diminuée de la vitamine B₁₂³. D'autres études ont permis de découvrir une prévalence se situant davantage aux environs de 10 %¹.

Bien que quelques études n'aient pas démontré une variation significative du taux sérique de la vitamine B₁₂ chez des patients sous metformine, la majorité des études publiées rapportent que la metformine diminue les taux sériques de vitamine B₁₂ de 14 % à 30 %^{2,4}.

L'étude de De Jager et coll. est la seule étude à long terme (52 mois), contrôlée avec placebo, qui ait été publiée sur le sujet⁵. Elle inclut 390 patients diabétiques de type 2, âgés de 30 à 80 ans, traités par de l'insuline, qui ont été randomisés en deux groupes : un groupe recevait de la metformine 850 mg trois fois par jour et l'autre, un placebo. La metformine a été associée à une baisse de 19 % de la vitamine B₁₂ ($p < 0,001$). Au bout de 4,3 ans, 9,9 % des patients recevant de la metformine avaient un déficit en vitamine B₁₂ défini comme une concentration sérique < 150 pmol/L, par rapport à 2,7 % dans le groupe placebo ($p = 0,004$). Cette étude a également permis de démontrer que la diminution de la vitamine B₁₂ augmente avec la durée du traitement de la metformine⁵.

Cependant, la diminution de vitamine B₁₂ secondaire à la prise de metformine ne semble avoir que rarement une importance clinique significative⁶. Comme la plupart des études publiées sur ce sujet, l'étude de De Jager et coll. n'évaluait pas si les patients étaient symptomatiques ou non de leur déficit en vitamine B₁₂, par exemple en spécifiant le nombre de cas ayant développé une anémie ou une neuropathie. Dans l'étude de Adetunji et coll., la prévalence d'anémie n'est pas plus grande chez les patients diabétiques qui prennent de la metformine par rapport à ceux qui n'en prennent pas (25 % et 24 % respectivement)⁷. On retrouve tout de même dans la littérature scientifique des cas rapportés de patients symptomatiques d'un déficit en vitamine B₁₂ secondaire à la metformine (neuropathie, anémie mégaloblastique, troubles neurologiques, glossite)⁸⁻¹⁰.

Facteurs de risque

En 2006, Ting et coll. ont publié une étude cas-témoins déterminant les facteurs de risque associés au déficit en vitamine B₁₂ secondaire à la metformine dans une population chinoise². Ils ont comparé 155 cas de patients ayant un déficit en vitamine B₁₂ (< 150 pmol/L) causé par la metformine à ceux de 310 témoins n'ayant pas de déficit en vitamine B₁₂ malgré la prise de metformine. La dose de metformine est un facteur de risque majeur, chaque gramme supplémentaire par jour augmentant de plus de deux fois le risque de souffrir d'un déficit en vitamine B₁₂ (RC [rapport de cote] = 2,88; IC 95 % = 2,15-3,87). De plus, l'effet de la metformine sur la concentration sérique de vitamine B₁₂ est relié à la dose, à savoir que plus la dose de metformine est haute, plus la concentration de vitamine B₁₂ est basse. La durée de traitement par la metformine semble également un facteur de risque important, ce qui est peu surprenant étant donné que la réserve de vitamine B₁₂ dans le corps humain est importante et que plusieurs années d'un apport alimentaire pauvre en vitamine B₁₂ sont nécessaires avant de souffrir d'un déficit^{2,11}. L'utilisation de la metformine pendant plus de trois ans fait plus que doubler le risque de déficit en vitamine B₁₂ (RC = 2,37; IC 95 % = 1,60-3,52)².

Mécanisme

Lors du processus de digestion, la vitamine B₁₂ doit se lier au facteur intrinsèque (FI) afin d'être absorbée. Le FI est une glycoprotéine sécrétée par les cellules pariétales de la muqueuse gastrique. Une fois dans l'iléon, le complexe vitamine B₁₂-FI se lie à un récepteur spécifique, la cubiline, qui permet l'absorption de la vitamine B₁₂ par un processus calcium-dépendant^{1,11,12}.

Un groupement de la molécule de metformine positiverait la charge électrique à la surface de la membrane cellulaire, déplaçant ainsi les cations divalents, tels que le calcium, et empêchant le processus d'absorption de la vitamine B₁₂ dépendant de la présence du calcium^{1,11}.

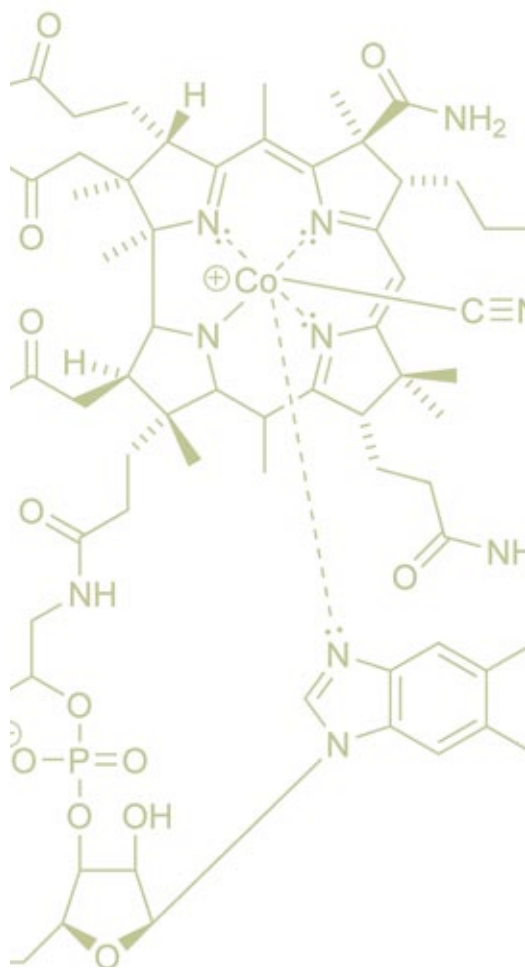
Le mécanisme par lequel la metformine atténue l'absorption de la vitamine B₁₂ n'est pas complètement élucidé, mais l'hypothèse précédente semble être la plus probable. Effectivement, la malabsorption de la vitamine B₁₂

Texte rédigé par **Eve Tonietto**, B. Pharm., M.Sc., pharmacienne au Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM).

Texte original soumis le 12 août 2010.

Texte final remis le 3 septembre 2010.

Révision : Geneviève Duperron, B. Pharm., et Elyse Desmeules, B. Pharm.



par la metformine est atténuée par la prise d'un supplément de carbonate de calcium (1,2 g par jour) dans l'étude de Bauman¹.

Suivi

On ne retrouve aucune recommandation sur la gestion de cet effet indésirable dans les lignes directrices du traitement du diabète. Toutefois, il semble raisonnable de vérifier annuellement le taux de vitamine B₁₂, particulièrement pour les patients qui prennent de la metformine depuis quelques années^{2-5,8-11}. Cette évaluation est d'autant plus importante que la neuropathie secondaire à un déficit en

vitamine B₁₂ peut être confondue avec la neuropathie diabétique³.

La metformine étant un traitement de premier choix du diabète, il semble adéquat de poursuivre l'utilisation de ce médicament chez les patients qui finissent par développer un déficit en vitamine B₁₂^{5,8,9,13}. Un supplément oral quotidien de 1000 mcg de vitamine B₁₂ paraît suffisant pour corriger un déficit, considérant que l'apport quotidien recommandé est habituellement de 1 à 2 mcg par jour et que, même en l'absence complète de FI, on considère que 1 % à 2 % de la dose orale sera absorbé¹³. L'utilisation de la voie parentérale est également pos-

sible (1000 mcg de vitamine B₁₂ IM/SC die pour 5 à 7 doses, puis 1 fois par mois)^{8,9}.

Conclusion

La metformine diminue l'absorption de la vitamine B₁₂, mais les conséquences cliniques semblent peu fréquentes^{4,6}. Malgré tout, il est prudent de faire un suivi du taux de vitamine B₁₂, particulièrement chez les patients qui prennent plus de deux grammes de metformine par jour et/ou recevant de la metformine depuis plus de trois ans^{2-5,7-11}. Le traitement d'un déficit en vitamine B₁₂ est bien toléré et peu coûteux, et ne nécessite pas le retrait de la metformine^{5,8,9,13}. ■

Références

1. Bauman WA, Shaw S, Jayatilleke E, et coll. Increased intake of calcium reverses vitamin B₁₂ malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care* 2000; 23: 1227-31.
2. Ting RZ, Szeto CC, Chan MH, et coll. Risk factors of vitamin B₁₂ deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1975-9.
3. Tomkin GH, Hadden DR, Weaver JA, et coll. Vitamin B₁₂ status of patients on long-term metformin therapy. *BMJ* 1971; 2: 685-7.
4. Hermann LS, Nilsson BO, Wettre S. Vitamin B₁₂ status of patients treated with metformin : A cross-sectional cohort study. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2004; 4: 401-6.
5. De Jager J, Kooy A, Leher P, et coll. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B₁₂ deficiency : Randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010; 340: c2181.
6. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin : An update. *Ann Intern Med* 2002; 137: 25-33.
7. Adetunji OR, Mani H, Morgan C, et coll. Metformin and anaemia : Myth or reality ? *Practical Diabetes Int* 2009; 26 (7): 265-6.
8. Callaghan TS, Hadden DR, Tomkin GH. Megaloblastic anaemia due to vitamin B₁₂ malabsorption associated with long-term metformin treatment. *BMJ* 1980; 280 (6225): 1214-5.
9. Liu KW, Dai LK, Jean W. Metformin-related vitamin B₁₂ deficiency. *Age and Ageing* 2006; 35: 200-1.
10. Bell DSH. Metformin-induced vitamin B₁₂ deficiency presenting as a peripheral neuropathy. *South Med J* 2010; 103 (3): 265-7.
11. Parikh S, Matulis J. Vitamin B₁₂ deficiency associated with metformin. *Endocrinologist* 2010; 20: 38-40.
12. Aster J. Chapitre 12 : The hematopoietic and lymphoid systems. Dans : Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Basic pathology, 7^e édition. Saunders; 2003.
13. Andres E, Noel E, Schlienger JL, et coll. Mild cobalamin deficiency associated with long-term metformin intake : Reply. *J Intern Med* 2004; 255: 302-3.

QUESTION DE FORMATION CONTINUE

2) Lequel de ces énoncés est vrai ?

- A. Le facteur intrinsèque est un récepteur iléal qui permet l'absorption de la vitamine B₁₂.
- B. Des études ont montré que 3 % des patients prenant de la metformine ont une absorption diminuée de vitamine B₁₂.
- C. Le calcium est essentiel au processus d'absorption de la vitamine B₁₂.
- D. Chaque gramme supplémentaire de metformine pris quotidiennement triple le risque de souffrir d'un déficit en vitamine B₁₂.

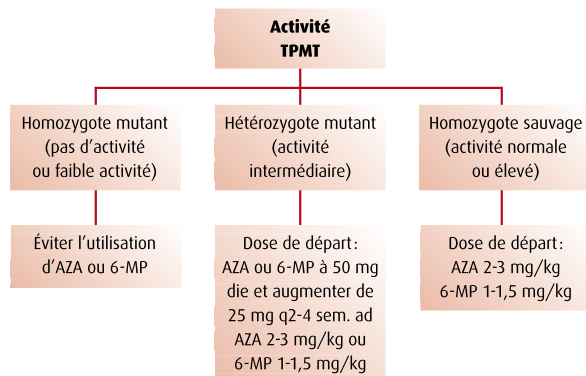
Veuillez reporter votre réponse dans le formulaire de la page 66 ►

Erratum pour PHARMACOVIGILANCE de septembre 2010

Une erreur s'est glissée dans la figure 3 de la chronique *Pharmacovigilance* publiée dans le numéro de septembre dernier (*Anémie sévère et leucopénie secondaires à l'interaction allopurinol-azathioprine*). À la deuxième rangée, dans la boîte du milieu, on aurait dû lire « Hétérozygote mutant » (activité intermédiaire) et non « Homozygote mutant ».

Nous reproduisons ci-contre cette figure telle qu'elle aurait dû être publiée.

Figure 3
Algorithme suggéré pour l'instauration de l'AZA ou de la 6-MP^{8,9}



Si globules blancs < 4,0 x 10⁹/L = arrêt du médicament ou ↓ de la dose de 50 %.

Hallucinations visuelles associées à la prise de triméthoprim-sulfaméthoxazole

L'association triméthoprim-sulfaméthoxazole (TMP-SMX, Bactrim, Septra, cotrimoxazole), agents appartenant à l'arsenal antibiotique depuis plusieurs décennies, est encore largement prescrite de nos jours. On l'utilise notamment pour des indications, telles que le traitement des infections des voies urinaires basses non compliquées ou la prophylaxie de *Pneumocystis jirovecii* chez les patients immunosupprimés. Chaque jour, des milliers de patients y sont exposés, les principaux effets indésirables étant des réactions d'hypersensibilité (rash cutané), de la photosensibilité, des troubles gastro-intestinaux et, dans de plus rares cas, des lithiases rénales ou des dyscrasies sanguines. La survenue d'hallucinations visuelles, quant à elle, bien que déjà rapportée dans la littérature scientifique, est, somme toute, exceptionnelle compte tenu du très faible nombre de rapports de cas par rapport à la forte consommation de ce médicament à l'échelle mondiale. Nous présentons ici le cas d'un patient de 92 ans ayant présenté cet effet après huit jours de traitement par le TMP-SMX.

Texte rédigé par **Alexandre Gagnon**,
candidat au B. Pharm. à l'Université Laval,
et **Sylvain Côté**, B. Pharm., M.Sc.,
CHUQ-Pavillon Hôtel-Dieu de Québec.

Texte original soumis le 30 juillet 2010.

Texte final remis le 12 septembre 2010.

Révision: Christine Hamel, B. Pharm., M.Sc.,
Hôpital BMP, Cowansville

Présentation du cas

Un homme de 92 ans, pesant 59 kg, se présente à l'urgence de l'hôpital (jour 1 : J+1) pour une pneumonie traitée depuis le jour moins 8 (J-8) par TMP-SMX 800/160 mg bid, sans amélioration. Il avait déjà consulté dans ce même hôpital au J-8 pour diminution de l'état général, fatigue, faiblesse, nausées et diminution de l'appétit. Une bronchoscopie avait alors démontré la présence de *Staphylococcus aureus* sensible au TMP-SMX au lobe pulmonaire inférieur droit, confirmant le diagnostic de pneumonie et justifiant l'usage de TMP-SMX.

À l'admission au J+1, la fille du patient indique que son père est plus somnolent depuis quelque temps et qu'il aurait commencé à avoir des hallucinations visuelles depuis environ une semaine, à la suite de sa dernière hospitalisation. Le patient dit avoir vu « neiger dans son salon », ainsi que « quelqu'un passer par une fenêtre ». Par ailleurs, il démontre une bonne capacité d'autocritique et ne présente pas de changement de personnalité, ni d'hallucinations auditives, ni de confusion. Il est orienté dans l'espace, mais pas dans le temps, chose connue de longue date selon sa fille. Les médicaments pris par ce patient à l'admission sont présentés au **tableau I**.

Les analyses de laboratoire à son admission ne révèlent aucune anomalie marquée. Sa fonction

sanguine ne montre aucune particularité, à l'exception d'une hémoglobine légèrement abaissée à 120 g/L. Ses électrolytes se situent également dans les valeurs normales. Sa créatinine sérique est de 102 micromole/L à l'arrivée, ce qui lui confère un taux de filtration glomérulaire estimé à 59 mL/min à l'aide de la formule MDRD à trois variables. Une certaine dénutrition est également observée chez ce patient qui présente une diminution de l'albuminémie (33 g/L). Les signes vitaux sont également sans particularité, avec une tension artérielle à 113/53 mmHG et une température buccale à 36,3°C.

Au J+2, les deux médicaments soupçonnés d'avoir causé les hallucinations visuelles, soit le TMP-SMX et la dompéridone, sont cessés. Le TMP-SMX est remplacé par de la cloxacilline à raison d'un gramme par voie intraveineuse toutes les six heures. On y ajoute au même moment de la rispéridone pour diminuer les hallucinations, à raison de 0,5 mg deux fois par jour et 1 mg au coucher. Au J+3, de la thiamine 300 mg administrée par voie intraveineuse pour trois doses est prescrite, alors que la rispéridone est remplacée par la quétiapine à la dose de 50 mg au coucher. Cette dose est réduite à 25 mg au coucher au J+4, en raison de l'état très somnolent du patient. La décision de cesser cet agent au J+5 est prise. Le même jour, la dompéridone est réintroduite à raison de 10 mg quatre fois par jour. Au J+6, le patient fait encore part d'hallucinations visuelles, qu'il tente d'ignorer. Ces hallucinations disparaissent à partir du J+7. Au J+8, l'équipe médicale note au dossier que le problème d'hallucinations visuelles est résolu. Au J+10, la fonction respiratoire du patient se met à décliner rapidement, menant au décès de l'homme au J+14.

Le patient était connu pour hypertension artérielle, fibrillation auriculaire paroxystique avec stimulateur cardiaque (*pacemaker*), xérostomie et xérophtalmie (syndrome de Sjögren suspecté, le diagnostic n'ayant jamais été confirmé par une biopsie des glandes salivaires), néoplasie de la prostate et du côlon, hypothyroïdie, reflux gastro-œsophagien, cholécystectomie et anévrisme de l'aorte abdominale.

Tableau I
Médication usuelle à l'admission

Médicament	Durée
Amiodarone 100 mg 5 jours/7	Depuis plusieurs années
Sulfate ferreux 300 mg die	
Pantoprazole 40 mg bid	
Lévothyroxine 0,1 mg die	
Anéthole-trithione (Sialor ^{MD}) 25 mg tid	
Warfarine selon RNI	
Larmes artificielles OU hs	
Acétaminophène 500 mg prn (environ 8 comprimés par semaine)	Depuis trois mois
Dompéridone 10 mg qid	
TMP-SMX 800/160 mg bid	
	Depuis sept jours

Une tomодensitométrie cérébrale avait également montré une atrophie cortico-sous-corticale et une leuco-encéphalopathie d'origine vasculaire probable. Un mini-examen de l'état mental, ou « Folstein », réalisé au J+8 de l'hospitalisation, avait révélé un résultat entre 13 et 14 sur une possibilité de 30, laissant supposer à l'équipe traitante que l'homme souffrait de démence vasculaire. Le même jour, une consultation en ophtalmologie révélait que le patient souffrait de dégénérescence maculaire liée à l'âge, en plus d'objectiver des dépôts cornéens d'amiodarone. Aucun antécédent psychiatrique n'était noté à son dossier.

Discussion

La psychose est le nom générique des maladies mentales où le sujet atteint n'est pas conscient du désordre de sa personnalité. L'une de ses principales manifestations est l'hallucination, soit la conviction intime d'une sensation perçue, alors que nul objet extérieur propre à exciter cette sensation n'est à la portée des sens. Il existe aussi l'hallucinoïse, un phénomène sensoriel analogue à l'hallucination, mais dont le malade admet l'irréalité et qui ne bouleverse pas sa personnalité¹. Si le seul sens affecté est la vue, on peut alors parler d'hallucinations visuelles simples (point

lumineux, formes géométriques) ou d'hallucinations visuelles complexes (figures humaines et animales, en couleur, souvent dans un contexte dramatique). Les pathologies pouvant être à l'origine des hallucinations visuelles incluent, entre autres, le syndrome de narcolepsie-cataplexie, l'hallucinoïse pédonculaire, la médication utilisée dans le traitement de la maladie de Parkinson, la démence à corps de Lewy, le coma migraineux, le syndrome de Charles Bonnet, la schizophrénie, les états hallucinogènes induits et l'épilepsie². Une autre cause possible d'hallucinations visuelles est le syndrome de sevrage alcoolique. Ce syndrome était peu probable chez notre patient, qui n'était pas connu pour être atteint d'alcoolisme.

Dans le cas présent, on peut donc parler d'hallucinations visuelles complexes (neige dans le salon, personne traversant une fenêtre), voire d'hallucinoïse, puisque le patient avait une bonne autocritique. Il ne semblait pas souffrir de psychose puisqu'il n'était ni confus ni agité et ne présentait aucun changement de la personnalité. Il peut plaire à l'esprit de tenter d'expliquer ces hallucinations par d'autres causes organiques, soit l'état fébrile, la démence vasculaire, les troubles visuels ou le syndrome de Sjögren. Par contre, la pneumo-

nie de notre patient ne semblait pas accompagnée d'une hausse de la température corporelle, ni à l'arrivée à l'hôpital (36,3 °C), ni durant l'hospitalisation. Pour ce qui est de la démence vasculaire, on ne l'associe habituellement pas à des hallucinations, mais plutôt à un déclin de la fonction cognitive. Quant aux pathologies oculaires, elles sont liées à l'apparition d'hallucinations à long terme chez 40 % des patients, avec une résolution en moyenne après 18 mois³. Par contre, puisque les hallucinations n'ont été que temporaires chez notre patient, cette cause semble moins probable. Enfin, l'atteinte du système nerveux central dans le syndrome de Sjögren est un sujet encore controversé, sa prévalence variant entre « indétectable » et « assez commun »⁴. Une cause médicale des hallucinations visuelles apparaît donc improbable dans le cas présent. Une dernière hypothèse, celle qui semble la plus probable, serait alors l'état hallucinogène induit par un médicament.

Lors de l'hospitalisation, deux molécules ont été suspectées d'être responsables des hallucinations, les autres étant utilisées depuis longtemps par le patient et n'ayant jamais été liées à des cas d'hallucination dans la documentation médicale.

Tableau II

Résumé des cas d'hallucinations visuelles associées au TMP-SMX, rapportés dans la littérature médicale⁶⁻¹¹

Sujet	Description de la réaction	Intervalle entre le début du traitement et la survenue de la réaction	Intervalle entre l'arrêt du médicament et la fin des symptômes	Traitement reçu
Femme de 46 ans	Agitation, comportements anormaux, hallucinations visuelles et auditives, jugement erroné sur les personnes et les situations, pensée incohérente, humeur labile	8 jours	36 heures	Lorazépam 1 mg tid et halopéridol 5 mg bid
Homme de 55 ans	Désordres psychiatriques : mutisme, communication avec le langage des signes, perception distorsionnée de la température des aliments, pseudo-convulsions	À la sixième dose	24 heures	Aucun mentionné
Femme de 74 ans	Psychose avec hallucinations visuelles complexes	24 heures	36 heures (hallucinations), retour complet à l'état normal : 72 heures	Aucun mentionné
Femme de 19 ans	Confusion, agitation, propos inappropriés exprimés en criant, vision d'objets imaginaires sur les murs suivis des yeux, hallucinations auditives	À la troisième dose	96 heures (hallucinations), retour à l'état normal : 144 heures	Olanzapine
Homme de 54 ans	Agitation, confusion, désorientation, incohérence du langage et hallucinations visuelles	9 jours	72 heures	Aucun mentionné
Homme de 88 ans	Hallucinations, logorrhée, paranoïa	2 jours (lors de deux expositions différentes)	1 ^{re} exposition : 24 h 2 ^e exposition : quelque temps après	Aucun mentionné

Dompéridone

La première molécule, la dompéridone, est un antagoniste dopaminergique des récepteurs D2 et D3 périphériques, utilisé pour ses effets antiémétiques et stimulateurs de la motilité gastrique. Contrairement à son homologue, la métoclopramide, la dompéridone ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique, ne causant ainsi aucun effet central. D'ailleurs, aucun cas d'hallucination associé à la dompéridone n'a été répertorié jusqu'ici. Notre patient prenait de la dompéridone depuis trois mois avant l'apparition des hallucinations visuelles. Bien qu'elle fût cessée au J+2, elle fut reprise au J+5 à la suite d'une revue de la littérature ne révélant aucun cas rapporté d'hallucinations visuelles. Au J+8, les hallucinations étaient résolues malgré la prise de dompéridone. Le résultat obtenu avec l'algorithme pour la dompéridone est de zéro, lui conférant ainsi une imputabilité douteuse⁵.

Triméthoprim-sulfaméthoxazole

La deuxième molécule possiblement en cause, le TMP-SMX, est un antibiotique sulfamidé inhibant la synthèse d'acide folique bactérienne à deux niveaux différents. Le triméthoprim et le sulfaméthoxazole, tous deux bactériostatiques

en monothérapie, ont un effet synergique bactéricide lorsque combinés. Quelques cas de désordres psychiatriques, dont des hallucinations, ont été rapportés avec l'usage de ce médicament⁶⁻¹¹.

Les cas rapportés dans la littérature médicale, présentés au **tableau II**, font en général état d'hallucinations accompagnées d'autres troubles psychotiques (agitation, confusion, troubles du comportement), alors que notre patient ne présentait comme symptôme que des hallucinations visuelles. La littérature rapporte également des cas de psychose associés à la prise d'autres antibiotiques sulfamidés, réactions souvent associées à des hallucinations visuelles (azosulfamide, sulfanilamide, sulfathiazole, sulfaméthylthiazole, sulfapyridine)¹²⁻¹³. Enfin, de rares cas de psychoses et d'hallucinations sont rapportés avec la prise d'autres classes d'antibiotiques, dont les aminoglycosides, les céphalosporines, les pénicillines, les macrolides, le métronidazole et les quinolones. Les principaux médicaments pour lesquels des hallucinations visuelles ont été rapportées sont présentés au **tableau III**. Les facteurs de risque importants de manifester des effets indésirables psychiatriques avec les antibiotiques seraient les suivants : administration intraveineuse ou intrathécale, présence de dys-

fonction rénale, hépatique ou du système nerveux central, âge avancé, polymédication, dénutrition, abus d'alcool et maladie psychiatrique sous-jacente¹⁶. Dans tous les cas, le mécanisme d'apparition des hallucinations visuelles reste à élucider. Le TMP-SMX possède une bonne répartition dans le système nerveux central, facteur possiblement contributoire. La réaction serait probablement liée à des concentrations toxiques du médicament chez des patients prédisposés. Une diminution des concentrations d'acide folique chez l'humain est une hypothèse possible, mais elle reste à démontrer.

Imputabilité

Dans le cas de notre patient, l'apparition des hallucinations survient peu après l'introduction du TMP-SMX. On a commencé à administrer des antipsychotiques au J+2 afin de réduire les hallucinations. Les doses d'antipsychotiques utilisées ont été rapidement diminuées et on a complètement cessé ces molécules au J-5 puisque le patient était devenu très somnolent. C'est plutôt cinq jours après l'arrêt du TMP-SMX, soit au J+7, que les hallucinations ont été résolues, et au J+8, elles auraient totalement disparu, selon l'équipe traitante. Cette chronologie s'apparente

Tableau III

Médicaments pour lesquels des hallucinations visuelles ont déjà été rapportées^{14,15}

Classe thérapeutique	Agents	Classe thérapeutique	Agents
Agents de contraste	Iohexol	Antihypertenseurs	Clonidine, méthyl dopa, nadolol, propranolol, quinapril, sotalol, térazosine
Agents dopaminomimétiques	Bromocriptine	Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Diflunisal, indométhacine, piroxicam
Agents utilisés pour traiter le glaucome	Timolol	Antimycobactériens	Éthambutol, isoniazide
Analgésiques non opioïdes	Tramadol	Antinéoplasiques	Asparaginase, altrétamine, bléomycine, ifosfamide, vincristine
Analgésiques opioïdes	Butorphanol, fentanyl, hydromorphone, morphine, nalbuphine, oxycodone, pentazocine, propoxyphène	Antiparasitaires	Chloroquine, méfloquine
Antagonistes des récepteurs H ₂ de l'histamine	Cimétidine, ranitidine	Antiparkinsoniens	Trihexyphénidyle, ropinirole
Antiarythmiques	Digoxine, disopyramide, lidocaïne, méxilétiline, pProcainamide	Antiprotozoaires	Pentamidine
Antibiotiques	Ciprofloxacine, clarithromycine, nitrofurantoïne, ofloxacine	Antispasmodiques	Hyoscine butylbromide
Anticholinergiques	Atropine, cyclopentolate, homatropine, oxybutinine, scopolamine	Antitussifs	Chlorphénadiol (Ulone ^{MD})
Anticonvulsivants	Acide valproïque, carbamazépine, phénytoïne	Antiviraux	Acyclovir, amantadine, ganciclovir
Antidépresseurs	Bupropion, fluoxétine, maprotiline, phénelzine, sertraline, venlafaxine	Benzodiazépines	Triazolam
Antiémétiques	Dimenhhydrinate	Bisphosphonates	Étidronate
Antifongiques	Clotrimazole, kétoconazole, miconazole	Bronchodilatateurs	Salbutamol
Antihistaminiques	Diphenhydramine, cyproheptadine	Corticostéroïdes	Triamcinolone
		Décongestionnants	Pseudoéphédrine
		Facteurs de croissance	Époïétine alpha
		Hypnotiques	Zopiclone
		Immunosuppresseurs	Cyclosporine
		Inhibiteurs de la pompe à protons	Esoméprazole, oméprazole
		Psychostimulants	Amphétamine (dextérine)
		Relaxants musculaires	Baclofène, orphénadrine
		Stabilisateurs de l'humeur	Lithium

à celle des autres cas d'hallucinations associées à la prise de TMP-SMX, quoique la réaction soit exclusivement hallucinatoire ici et non accompagnée d'autres manifestations psychotiques. Les propriétés cinétiques du triméthoprim et du sulfaméthoxazole concourent également avec ces observations, puisque ces molécules ont un pic plasmatique respectif d'une heure et quatre heures, avec un temps de demi-vie respectif de huit heures et dix heures, ainsi qu'un état d'équilibre atteint après environ trois jours. L'âge avancé, l'état dénutri (albumine basse), la démence sous-jacente, ainsi que la fonction rénale diminuée du patient sont aussi des facteurs possiblement contributifs à la réaction, tel que décrit avec les psychoses associées aux antibiotiques.

L'algorithme de Naranjo, permettant de déterminer l'imputabilité d'une réaction indésirable à un médicament, confère dans ce cas au TMP-SMX un score de 3, indiquant un lien possible entre la réaction et la prise de ce médicament. Plusieurs critères de l'algorithme n'ont pu être évalués chez le patient, tels que la réadministration du médicament, l'administration d'un placebo, l'évaluation de la concentration sanguine du médicament et le changement de dose. L'exposition antérieure au même médicament était également une donnée manquante. Enfin, la survenue d'hallucinations ne peut malheureusement pas être confirmée de manière objective par aucun test, étant totalement subjective, c'est-à-dire liée à la perception du patient. Toutes ces

raisons confèrent donc un score bas au TMP-SMX, bien qu'il demeure tout de même la cause la plus plausible dans le cas qui nous intéresse.

Traitements

Le traitement des hallucinations dans les cas rapportés avec le TMP-SMX se limite en général à l'arrêt de la médication, puis à l'observation du patient. Puisque ce type de réaction ne menace généralement pas la vie des patients, aucun traitement énergique n'est de mise. Dans la documentation médicale, on indique que seuls deux cas de psychoses induites par le TMP-SMX sur six ont reçu des traitements actifs par agents psychotropes, soit l'halopéridol, l'olanzapine et le lorazépam, démontrant à chaque fois une efficacité partielle en ce qui a trait à la réduction des hallucinations. D'autres antibiotiques sont disponibles pour la plupart des infections et pourraient être utilisés en substitution, même si certains d'entre eux peuvent potentiellement causer aussi des hallucinations. Lorsque le TMP-SMX demeure le meilleur choix de traitement, l'observation du patient devient alors la conduite à tenir. Aucune prévention n'est vraiment possible et le traitement de la réaction se limite en général à cesser le TMP-SMX. Dans le cas de notre patient, des antipsychotiques à faibles doses (rispéridone, quétiapine) ont été tentés, mais rapidement arrêtés compte tenu de l'état de somnolence marqué qu'ils causaient. La résolution des hallucinations semble plutôt liée à l'arrêt de l'agent causal potentiel, soit le TMP-SMX, ce qui

concorde avec les rapports de cas précédents. Le patient a également reçu trois doses de thiamine 300 mg une fois par jour par voie intraveineuse à partir du J+3, au cas où les hallucinations auraient été dues à une encéphalopathie de Wernicke. Cela semblait toutefois peu probable, mais on ne pouvait se permettre de ne pas tenter ce traitement, vu son faible coût et son excellente tolérance. Le choix de traitement de l'équipe médicale a été adéquat, même si le simple arrêt du TMP-SMX aurait sûrement été suffisant étant donné que les hallucinations ne nuisaient pas au patient.

Conclusion

La survenue d'hallucinations visuelles liées à la prise de TMP-SMX est à considérer comme un effet indésirable possible de cette thérapie, quoique trop rare pour être mentionné à tous les patients. Une plus grande prudence est tout de même nécessaire chez les populations plus à risque (traitement par voie intraveineuse ou intrathécale, présence de dysfonction rénale, hépatique ou du système nerveux central, âge avancé, patient polymédiqué, dénutri, alcoolique ou avec maladie psychiatrique sous-jacente). L'ajout d'un antipsychotique à faible dose, pour une courte durée, est également acceptable si la réaction est plus dérangeante pour le patient et son entourage. Bien sûr, il devient alors important de noter la réaction dans le dossier du patient afin d'éviter qu'il ne soit réexposé au produit par la suite. ■

Références

- Garnier, Delamare. Dictionnaire illustré des termes de médecine 29^e édition, 2006, Éditions Maloine, France.
- Manford M, Andermann F. Complex visual hallucinations. Clinical and neurobiological insights. *Brain* 1998; 121(Pt10): 1819-40.
- Flytche DH. Visual hallucinations in eye disease. *Curr Opin Neurol* 2009; 22(1): 28-35.
- Soliotis FC, Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Central nervous system involvement in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(6): 616-20.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM et coll. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30(2): 239-45.
- Weis S, Karagülle D, Kornhuber J et coll. Cotrimoxazole-induced psychosis: A case report and review of literature. *Pharmacopsychiatry* 2006; 39(6): 236-7.
- Mermel LA, Doro JM, Kabadi UM. Acute psychosis in a patient receiving trimethoprim-sulfamethoxazole intravenously. *J Clin Psychiatry* 1986; 47(5): 269-270.
- Gregor JC, Zilli CA, Gotlib IH. Acute psychosis associated with oral trimethoprim-sulfamethoxazole therapy. *Can J Psychiatry* 1993; 38(1): 56-8.
- Saidinejad M, Ewald MB, Shannon MW. Transient psychosis in an immunocompetent patient after oral trimethoprim-sulfamethoxazole administration. *Pediatrics* 2005; 115(6): e739-41.
- Salkind AR. Acute delirium induced by intravenous trimethoprim-sulfamethoxazole therapy in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Hum Exp Toxicol* 2000; 19(2): 149-51.
- McCue JD, Zandt JR. Acute psychoses associated with the use of ciprofloxacin and trimethoprim-sulfamethoxazole. *Am J Med* 1991; 90(4): 528-9.
- Kinsey RE. Psychosis due to sulfonamides. *Ann Intern Med* 1943(5); 19: 795-8.
- Little SC. Nervous and mental effects of sulfonamides. *JAMA* 1942; 119: 467-74.
- West Midlands Centre for Adverse Drug Reaction Reporting. Focus on re: action. Drug-induced Hallucinations. [En ligne. Site visité le 10 septembre 2010.] www.yccwm.org.uk/factsheets/hallucinations.pdf
- Association des pharmaciens du Canada. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques 2007, Mississauga : Association des pharmaciens du Canada, 2279 pages.
- Sternbach H, State R. Antibiotics : Neuropsychiatric effects and psychotropic interactions. *Harv Rev Psychiatry* 1997; 5(4): 214-26.

QUESTIONS DE FORMATION CONTINUE

- Les conditions suivantes sont d'importants facteurs de risque d'hallucinations liées à la prise d'antibiotiques, sauf une. Laquelle ?
 - Maladie psychiatrique sous-jacente
 - Dénutrition
 - Dysfonction rénale
 - Être âgé de moins de 18 ans
 - Administration intraveineuse de l'antibiotique
- Parmi ces énoncés, lequel est vrai ?
 - Des cas d'hallucinations ont été rapportés avec la prise de dompéridone.
 - Dans l'hallucinoïse, le sujet est conscient de l'irréalité de ses perceptions.
 - Il est prouvé que les hallucinations liées à la prise de TMP-SMX sont dues à une déplétion de folate.
 - Les hallucinations liées à la prise de TMP-SMX nécessitent un traitement rapide et énergique par des antipsychotiques à forte dose.
 - Les hallucinations visuelles sont fréquentes avec la prise de TMP-SMX.

Veillez reporter vos réponses dans le formulaire de la page 66 ►

Les convulsions fébriles

Les convulsions fébriles simples (CFS) sont des crises convulsives qui surviennent durant l'enfance, au cours d'un épisode fébrile, habituellement lors d'une virémie¹. Elles sont la cause la plus fréquente des crises convulsives chez l'enfant¹. Environ 5 % des enfants de six mois à six ans auront des CFS. Les récurrences sont de l'ordre de 20 % à 30 %. Sans conséquence à long terme, les CFS causent souvent de l'anxiété chez plusieurs parents. Il revient souvent aux pharmaciens de les rassurer. Cet article fera la lumière sur les différents aspects de la CFS et sur son traitement.

Définition

Une convulsion fébrile simple est définie par de brèves convulsions généralisées (durée de moins de 10 à 15 minutes) qui surviennent durant les premières 24 heures après qu'un enfant a présenté de la fièvre². L'enfant ne présente aucun signe d'infection intracrânienne, de désordre métabolique, d'anomalie neurologique (pré-, péri- ou postnatale), de retard psychomoteur et aucune histoire d'épilepsie²⁻⁴.

Bien que la fièvre soit un élément précurseur de la CFS, il n'y a pas de consensus sur la valeur précise de la température à laquelle une CFS est associée⁵.

La plupart des CFS durent moins de cinq minutes. Environ 8 % à 35 % d'entre elles durent plus de 15 minutes, les rendant ainsi compliquées⁵⁻⁷. On trouvera dans le **tableau I** les particularités des différentes convulsions fébriles simples ou compliquées.

Épidémiologie

Les convulsions fébriles sont les plus communes des convulsions durant l'enfance et elles entraînent souvent l'hospitalisation^{1,5,8}. Les CFS surviennent chez 2 % à 5 % des enfants d'âge préscolaire. L'incidence la plus élevée a été observée durant les deux premières années de vie et le pic d'incidence survient à l'âge de 18 mois. On dénombre aussi une plus grande proportion de garçons que de filles souffrant de convulsions fébriles⁶. La présence de ces convulsions après l'âge de six ans est inhabituelle¹. Selon The American National Collaborative Perinatal Project (NCP), 50 % des enfants ayant eu leur première CFS avant l'âge d'un an auront des récurrences². Celles-ci surviendraient le plus souvent dans les six mois après la première convulsion⁵. L'incidence d'épilepsie après une CFS est d'environ 1 % et après une convulsion fébrile compliquée (CFC), de 6 %⁵. Environ 80 % des convulsions fébriles sont simples et 20 % sont compliquées.

Pathophysiologie

La pathophysiologie des CFS reste inexpliquée. Plusieurs théories ont été proposées. Il est tout de même admis que c'est la rapidité à laquelle la température monte ou baisse qui cause les CFS, plutôt que la magnitude de la

température^{1,8}. Toutefois, aucune donnée scientifique ne permet de confirmer cette affirmation.

La fièvre est un phénomène complexe qui ne peut se résumer à une augmentation de la température centrale¹. Les cytokines activées durant une fièvre et libérées par les monocytes pourraient jouer un rôle dans la pathogenèse. En effet, les IL-1B franchissent facilement la barrière hémato-encéphalique et sembleraient exciter directement les neurones et, ainsi, baisser le seuil de convulsion^{1,8-10}.

Schuchmann et coll. suggèrent, quant à eux, que la tachypnée causée par l'hyperthermie entraîne, dans le cerveau immature, une alcalose respiratoire résultant en une augmentation du pH cérébral¹¹. Cela augmenterait l'excitation des neurones et, par conséquent, causerait des CFS. Selon certains auteurs, les facteurs contribuant à déclencher une CFS, une convulsion fébrile récurrente et une CFC seraient différents¹².

Durant la période où l'enfant est vulnérable aux CFS, d'importants changements, comme la synaptogenèse, surviennent dans le cerveau. Différents systèmes de neurotransmetteurs impliquant le système GABA, les systèmes neuromodulateurs des peptides et la cinétique de fonctionnement des canaux ioniques sont en plein changement. Il appert que ces changements confèrent au cerveau de l'enfant un état d'excitation augmenté pouvant entraîner une susceptibilité de faire des crises convulsives⁹.

Un déficit sanguin en zinc a aussi été noté, ainsi que dans le liquide céphalo-rachidien⁵.

Facteurs de risque

Parmi les facteurs de risque d'une première crise, on retrouve une histoire familiale. En effet, chez des enfants qui ont eu une CFS, on a observé une histoire familiale chez 25 % à 40 % d'entre eux¹². Le risque est augmenté chez les parents de premier degré (père, mère, frère, sœur). Il n'en est pas ainsi chez les parents de second degré³. Des infections virales impliquant particulièrement le virus humain de l'herpès 6 (virus de la roséole) précipiteraient les CFS^{9,12}. Parmi les facteurs de risque d'une récurrence (voir **tableau II**), on trouve le jeune âge de l'enfant lors de la pre-

Texte rédigé par **Ingrid Wagner**, pharmacienne au Centre mère-enfant, CHUL du CHUQ.

Texte original soumis le 12 novembre 2010.

Texte final remis le 25 novembre 2010.

Révision : le Dr Sébastien Larose, CCMF (MU), CHUQ (CHUL), et Chantal Duquet, pharmacienne.



mière convulsion fébrile, une température de moins de 40 °C lors de la première crise, la vaccination, une histoire de CFS et d'épilepsie chez les parents et une fréquence élevée de CFS depuis un an^{4,5,13,14}.

Effets à long terme

Aucune diminution de la performance scolaire ou apparition d'une inattention neurocognitive n'a été démontrée à la suite des convulsions fébriles. Des études basées sur la population ont montré que des enfants de 5 à 10 ans, au développement normal avant la première convulsion fébrile (simple ou compliquée), performaient aussi bien que tous les autres enfants du même âge⁵. Le risque de développer de l'épilepsie jusqu'à l'âge de sept ans est le même chez les enfants qui ont présenté une CFS que chez ceux du même âge (1 %)¹⁵. Selon les données de la clinique Mayo, si la première CFS est survenue en bas âge (moins de 12 mois) et qu'une histoire d'épilepsie familiale est positive, l'enfant a 2,4 % de chances de souffrir d'épilepsie avant l'âge de 25 ans³. De plus, les enfants ayant eu leurs premières convulsions avant l'âge de 12 mois auront 50 % de chances de connaître des récurrences. Ce nombre s'abaisse à 30 % si les premières convulsions fébriles surviennent après 12 mois.

La NCPP a examiné le lien entre les CFS et le risque de mort subite. Aucune association entre les deux n'a été démontrée⁵.

Évaluation

Après une première crise, la majorité des enfants sont conduits à l'hôpital. Une histoire détaillée permet souvent d'identifier la cause de la convulsion. Une histoire familiale de convulsions fébriles et la prise récente d'antibiotiques ou de vaccins sont des informations pertinentes à obtenir⁵. Une maladie infec-

tieuse, l'ingestion accidentelle d'un médicament (diphenhydramine, antidépresseurs tricycliques, amphétamines, cocaïne), un traumatisme crânien et le développement de l'enfant jusqu'à l'événement permettent au médecin de poser le diagnostic. Une description détaillée de la convulsion par un des parents présents sera nécessaire. Si une méningite est soupçonnée, une ponction lombaire sera effectuée.

Un électroencéphalogramme (EEG) peut être demandé si la crise convulsive a démontré des signes atypiques. La majorité des enfants ayant présenté une CFS auront un EEG tout à fait normal plusieurs mois après la crise⁶.

Traitement

Traitement aigu

La plupart des CFS se terminent spontanément durant le trajet jusqu'à l'hôpital. Seule la convulsion fébrile d'une durée de plus de cinq minutes sera traitée. Si l'enfant est conduit à l'hôpital, le traitement consiste à maîtriser les convulsions avec des benzodiazépines et des anticonvulsivants aux doses normalement utilisées lors d'un état de mal convulsif (*Status epilepticus*).

Le lorazépam est souvent préféré au diazépam en raison de son effet moins sédatif et de sa rapidité d'action.

Une dose de 0,05 à 0,1 mg/kg/dose est administrée par voie intraveineuse en moins de deux minutes. Un maximum de 4 mg/dose est suggéré. Une deuxième dose peut être administrée 15 minutes après la première. Si le diazépam est utilisé, une dose de 0,2 à 0,5 mg/kg/dose (maximum de 5 mg/dose) par voie intraveineuse est recommandée, administrée à une vitesse de 5 mg toutes les trois minutes. Cette dose peut être répétée toutes les 10 minutes. Le

Cas clinique 1

Une maman se présente à la pharmacie avec sa fille de 18 mois. Depuis quelques jours, l'enfant a 39,8 °C de fièvre. La veille, la fillette a présenté des symptômes de convulsions fébriles et la mère a dû la conduire à l'hôpital. C'était la première fois qu'un tel épisode se produisait. Après avoir passé quelques examens, dont un EEG, l'enfant a été libérée de l'hôpital, sans médication préventive. La mère s'inquiète et vous demande votre avis concernant la possibilité d'une récurrence. Que lui répondez-vous ?

En questionnant la mère, vous constatez qu'il n'y a aucun facteur de risque de convulsions fébriles chez l'enfant. Vous expliquez à la mère qu'un traitement prophylactique n'est pas nécessaire. Vous la conseillez par ailleurs sur les mesures à prendre lorsque sa fille présente de la fièvre et vous lui recommandez de lui donner de l'acétaminophène ou de l'ibuprofène à une dose adéquate dès les premiers symptômes.

diazépam est aussi efficace que le lorazépam⁴. Il agit en moins de cinq minutes dans 75 % des cas. Le diazépam peut être administré par voie rectale si aucun accès veineux n'est disponible. Très liposoluble, le diazépam pénètre dans le cerveau en moins d'une minute. Ses effets indésirables sont la sédation, la détresse respiratoire et l'hypotension artérielle¹⁶.

Si la voie intraveineuse est non accessible, le midazolam peut être administré. L'absorption du midazolam par voie intranasale est excellente et les caractéristiques pharmacocinétiques seraient les mêmes entre la voie intraveineuse et la voie intranasale¹⁶. Des doses de 0,1 à 0,2 mg/kg/dose de la solution intraveineuse non diluée sont utilisées. Cependant, il n'existe que trop peu d'études sur son utilisation pour nécessiter une recommandation de première intention. La phénytoïne (20 mg/kg/dose IV en 15 à 20 minutes) ou le phénobarbital (15-20 mg/kg/dose chez les enfants de moins d'un an) sont administrés en deuxième intention, après un échec du lorazépam ou du diazépam^{6,16,17}. La phénytoïne est efficace dans 60 % à 80 % des cas et agit dans un délai de 5 à 30 minutes. On la dilue dans du propylène glycol pour la rendre hydrophile et il est important de respecter la vitesse d'administration recommandée (0,5 à 3 mg/kg/minute chez les moins de 25 kg, avec un maximum de 50 mg/minute) afin de prévenir l'hypotension artérielle et les arythmies. Si l'enfant continue de convulser après 30 minutes de traitement standard, un dia-

Tableau I
Comparaison entre les convulsions fébriles simples et les convulsions fébriles compliquées¹⁻⁶

Convulsions fébriles simples	Convulsions fébriles compliquées
Enfant souvent âgé de plus d'un an	Enfant souvent âgé de moins d'un an
Type de crise généralisée	Focalisation de la crise
EEG non recommandé de routine	EEG recommandé
Tests de laboratoire non faits de routine	Tests de laboratoire recommandés (électrolytes, formule sanguine, ammoniac sanguin, etc.)
Habituellement, durée de 2 à 3 minutes	Durée de plus de 15 minutes
Une seule crise par période de 24 heures	Récidive 24 heures après la première crise
Généralement pas d'histoire familiale d'épilepsie	Histoire familiale d'épilepsie souvent présente
Pas de déficit neurologique avant ou après la crise	Déficit neurologique avant ou après la crise

*Environ 35 % des enfants ayant déjà manifesté
une convulsion fébrile simple et présentant des facteurs de risque
auront une ou plusieurs récurrences. Ce chiffre diminue à 10 %
chez les enfants n'ayant aucun facteur de risque.*

gnostic d'état de mal convulsif fébrile (*Status epilepticus* fébrile) est posé. S'ensuit l'application du protocole hospitalier habituel pour le traitement de cette affection¹⁶.

À la maison, dans un contexte de récurrences de convulsions fébriles, le diazépam peut être administré par voie intrarectale par les parents eux-mêmes (Diasat^{MD}) ou l'on peut tenter le midazolam par voie orale ou intranasale². Dans les études, ces deux médicaments ont réduit ou interrompu les CFS². Les effets indésirables les plus souvent notés sont la léthargie, des étourdissements et une ataxie. L'inconvénient avec le Diasat est que la sédation qu'il engendre pourrait masquer une infection du système nerveux central si les convulsions perduraient et que l'enfant devait être amené à l'hôpital.

Prévention de l'épilepsie

Aucun traitement n'a démontré qu'il pouvait diminuer l'apparition tardive de l'épilepsie chez un enfant ayant présenté des CFS⁴. En effet, une CFS ne cause pas de dommage structurel au cerveau et on ne peut lui imputer l'apparition de l'épilepsie.

Prévention de récurrences de convulsions fébriles simples

Traitement continu

Anticonvulsivants

L'une des principales inquiétudes des parents est la récurrence d'une convulsion fébrile. Les données de la littérature médicale sont variables en matière de risques de récurrence. On peut maintenant affirmer qu'environ 35 % des enfants ayant déjà manifesté une convulsion fébrile simple et présentant des facteurs de risque auront une ou plusieurs récurrences⁴⁻⁶. Ce chiffre diminue à 10 % chez les enfants n'ayant aucun facteur de risque¹³. Vous trouverez dans le **tableau II** les différents facteurs de risque pour une CFS.

Aucune thérapie anticonvulsivante, qu'elle soit intermittente ou continue, n'est recommandée chez les enfants qui ont présenté une ou plusieurs convulsions fébriles^{2,6}.

Malgré ces recommandations, les récurrences importantes et l'anxiété élevée de la famille

amènent souvent le médecin à prescrire une prophylaxie³.

Phénobarbital

Dans la littérature scientifique, le phénobarbital a été étudié dans un contexte d'administration continue de la médication. Jusqu'en 1990, l'utilisation continue d'anticonvulsivants dans les convulsions fébriles simples (CFS) était la norme dans la plupart des pays. Plusieurs études dans lesquelles le phénobarbital a été administré quotidiennement ont démontré son efficacité à prévenir les récurrences de CFS.

Dans les années 1980, Camfield et coll. ont comparé le phénobarbital (5 mg/kg/jour) à un placebo pour le traitement d'un premier épisode de convulsions fébriles. Une différence statistiquement significative quant à la diminution du nombre de récurrences a été montrée, soit 5 % de récurrences avec le phénobarbital et 25 % avec le placebo¹⁸.

Le phénobarbital (3 à 4 mg/kg/jour) a aussi été comparé à l'acide valproïque (30 à 40 mg/kg/jour) et à un placebo. Les récurrences ont été de 4,5 % pour l'acide valproïque, de 19 % pour le phénobarbital et de 35 % pour le placebo¹⁹.

Les effets indésirables les plus souvent observés avec le phénobarbital dans les études étaient une diminution de la mémoire et de la capacité de concentration, des problèmes de sommeil, de l'agitation, de la léthargie et un manque de fidélité au traitement². Ces effets semblent survenir principalement en début de thérapie et ils sont dépendants de la dose.

Afin de diminuer l'importance de ces effets indésirables, certains auteurs ont tenté d'administrer le phénobarbital de façon intermittente. Ce dernier s'est avéré inefficace²⁰.

Acide valproïque

Quelques études ont démontré l'efficacité de l'acide valproïque (20-30 mg/kg/jour) dans la prévention des récurrences de convulsions fébriles simples (CFS)^{4,21,22}. Mamelle et coll. ont démontré sa supériorité (30 à 40 mg/kg/jour) sur le phénobarbital à faible dose (3 à 5 mg/kg/jour)^{3,19,23}. Les effets indésirables associés à l'acide valproïque, tels que l'hépatotoxicité, la pancréatite, la toxicité rénale et les problèmes hématologiques, font qu'une recommandation à long terme n'est pas de mise². L'acide valproïque a été administré de façon intermittente afin de diminuer l'incidence des effets indésirables. Il s'est avéré inefficace, tout comme le phénobarbital²⁰.

Bien que le phénobarbital et l'acide valproïque se soient avérés efficaces pour diminuer les récurrences dans certaines études, la gravité des effets indésirables ne justifie pas leur utilisation dans les récurrences de CFS ou de CFC, qui n'ont que peu d'effets sur le développement à long terme de l'enfant.

Carbamazépine et phénytoïne

La carbamazépine et la phénytoïne n'ont montré aucune efficacité à prévenir les récurrences des CFS, même si les dosages sanguins étaient thérapeutiques^{2,5}. En effet, dans une étude à double insu, la carbamazépine (20 mg/kg/jour) a montré un taux de récurrences de 47 %, comparativement au phénobarbital (4 à 5 mg/kg/jour), qui a révélé un taux de 10 %²⁴.

Il en va de même pour la phénytoïne (8 mg/kg/jour) pour laquelle 33 % de récurrences ont été rapportées, comparativement à 9 % pour le phénobarbital (5 mg/kg/jour) et à 44 % pour le groupe placebo²⁵.

Tableau II
Facteurs de risque d'une récurrence de CFS^{9,14}

- Première CFS chez un enfant de moins de 12 mois
- Enfant âgé de 6 mois à 3 ans
- Température de moins de 40 °C lors de la première CFS
- Enfant fréquentant la garderie
- Histoire familiale de CFS au premier degré
- Période postvaccination (5-10 jours après une vaccination)

Antipyrétiques

Parce que les CFS surviennent en présence d'hyperthermie, il semblerait logique de penser que l'administration d'antipyrétiques, lorsque débute la fièvre, entraînerait une diminution des CFS. Aucune étude n'a cependant démontré l'efficacité des antipyrétiques dans la réduction des récurrences des CFS, qu'ils soient administrés régulièrement ou sporadiquement lors de l'apparition de la fièvre². Ils n'apportent qu'un soulagement des symptômes de la fièvre chez l'enfant⁵. Dans une de ces études, de l'acétaminophène (15 à 20 mg/kg/dose) ou un placebo a été administré à des enfants hospitalisés après une CFS. Administré toutes les quatre heures, l'acétaminophène n'a pas réussi à prévenir une seconde crise²⁶. Dans une autre étude à double insu randomisée avec placebo, l'acétaminophène a été administré avec une faible dose orale de diazépam. Le taux de récurrence des convulsions fébriles n'a pas diminué, comparativement au groupe placebo. Tout comme l'acétaminophène, l'ibuprofène n'a pas entraîné une réduction des récurrences des CFS²⁴⁻²⁷. En effet, l'ibuprofène, administré à une dose de 5 mg/kg/dose toutes les six heures, n'a pas démontré sa supériorité par rapport au groupe placebo pour diminuer les récurrences de CFS²⁸.

Dans une étude menée chez 70 enfants, l'ibuprofène a démontré une plus grande réduction de la température que l'acétaminophène, avec une différence de 0,5 °C entre les deux groupes²⁹.

Traitement intermittent

Benzodiazépines Diazépam

L'efficacité des benzodiazépines en traitement intermittent dans la prévention des récurrences d'une CFS a bien été montrée dans la littérature scientifique³. Dans l'étude de Verrotti et coll., le diazépam, administré par voie orale au début de la fièvre (0,33 mg/kg toutes les 8 heures pendant 48 heures), a montré une diminution des risques de récurrence des CFS de 44 %³⁰. Par contre, l'étude française d'Autret et coll. a montré qu'une dose orale de diazépam (0,5 mg/kg dose de départ, puis 0,2 mg/kg toutes les 12 heures si fièvre) n'était pas plus efficace qu'un placebo. Un problème de fidélité au traitement serait à l'origine de ce résultat dans cette étude²¹.

Dans une autre étude dans laquelle l'observance du traitement a été excellente, le diazépam a montré une meilleure efficacité qu'un placebo. En effet, il y a eu 41 CFS lors de

675 épisodes fébriles dans le groupe diazépam, comparativement à 72 CFS lors de 526 épisodes fébriles³¹. Les principaux effets indésirables rapportés avec le diazépam sont l'ataxie, la léthargie et l'irritabilité³¹.

Clobazam

Le clobazam est la benzodiazépine la plus utilisée dans le traitement de l'épilepsie. Une étude contrôlée prospective à double insu avec placebo a montré l'efficacité du clobazam administré de façon intermittente chez des enfants de six mois à trois ans lors de CFS. Le clobazam était instauré au moment de la fièvre et poursuivi pendant une période de 48 heures.

Les effets indésirables rapportés étaient des étourdissements et de la faiblesse⁶. Les doses utilisées dans l'étude de Manreza et coll. étaient de 5 mg/jour (pour les enfants pesant moins de 5 kg), de 10 mg/jour (pour ceux dont le poids variait entre 5 et 10 kg) et de 15 mg/jour (pour ceux dont le poids variait entre 11 et 15 kg) et de 20 mg/jour (pour ceux dont le poids dépassait 15 kg)³².

Ces mêmes doses de clobazam ont été utilisées dans l'étude réalisée par Khosroshahi et coll., où on l'a comparé au diazépam oral (0,33 mg/kg/dose toutes les huit heures pendant deux jours). Dans cette étude comptant 72 patients, le clobazam s'est avéré aussi efficace que le diazépam. Seul le profil des effets indésirables du clobazam et sa prise deux fois par jour semblaient le rendre supérieur au diazépam. En effet, l'ataxie était beaucoup moins fréquente qu'avec le diazépam³³. Dans l'étude de Manreza et coll., on a utilisé des doses de 0,3 à 1 mg/dose/jour, administrées toutes les 12 heures pour une durée de 48 heures, avec ou sans persistance de fièvre³².

Nitrazépam

La documentation sur l'utilisation du nitrazépam administré de façon intermittente pour la prévention des récurrences de CFS est rare. Une étude réalisée chez 55 patients à haut risque de connaître d'autres CFS a démontré 19,3 % de récurrences, contrairement à 45,8 % dans le groupe placebo, durant une période de 16 mois³⁴.

Enseignement aux parents

Des études se sont attardées sur le comportement des parents dont l'enfant a déjà présenté des CFS³⁵. Certains ont tendance à prendre fréquemment sa température au moindre signe d'irritabilité ou à lui rendre visite plusieurs fois durant son sommeil. Les parents doivent être au courant de l'innocuité des CFS, de leur incidence dans certains groupes d'âge ainsi que de la différence entre celles-ci et l'épilepsie. Les risques de récurrence diminuent six mois après la première CFS. Un enseignement adéquat sur l'origine des convulsions fébriles et sur les récurrences diminue généralement leur anxiété⁶. Une prise de température adéquate ainsi que l'administration d'une dose appropriée d'acétaminophène ou d'ibuprofène doi-

Cas clinique 2

J.J., 11 mois, est conduite à l'urgence après une convulsion tonico-clonique d'une durée de 10 minutes. L'épisode est survenu parallèlement à une infection des voies respiratoires supérieures. À l'arrivée à l'urgence, la température rectale du bébé est de 39,5 °C. Il est toutefois alerte. Tous les tests de laboratoire et de neurologie, incluant la ponction lombaire, s'avèrent normaux. J.J. n'a pas d'histoire d'anomalies neurologiques. Son frère de sept ans souffre d'absences et d'épilepsie généralisée. La mère vous téléphone à la pharmacie et vous demande si J.J. devrait prendre une médication pour prévenir éventuellement des crises d'épilepsie.

Vous lui répondez que l'histoire familiale d'épilepsie de J.J., la manifestation d'une première CFS à un jeune âge et la durée de la convulsion, à savoir 10 minutes, jouent en sa défaveur. En effet, son risque de développer de l'épilepsie est augmenté, mais l'ajout d'un médicament ne pourrait que diminuer les risques de récurrence d'une autre convulsion fébrile simple, et non ceux de la survenue de l'épilepsie.

vent être enseignées pour le soulagement de l'enfant. Ils doivent, de plus, être informés sur la gestion des crises convulsives.

Une prescription de diazépam gel à administrer par voie intrarectale lors de convulsions survenant à la maison doit leur être remise s'ils sont trop inquiets. Ce gel ne doit être administré (0,5 mg/kg/dose) que dans de rares cas de convulsions récidivantes d'une durée de plus de cinq minutes⁵.

Il est toujours recommandé aux parents de consulter un médecin après une crise convulsive, même si elle s'est terminée d'elle-même ou à la suite de l'administration d'un traitement à la maison. Si leur anxiété est élevée et que l'enfant est à risque de récurrences, la prescription d'une benzodiazépine à administrer en cas de fièvre est recommandée.

Conclusion

Il semble que la survenue des CFS soit la résultante de multiples facteurs pouvant varier d'un individu à l'autre. Bien qu'il soit prouvé que le phénobarbital et l'acide valproïque en continu, ainsi que les benzodiazépines par intermittence soient efficaces pour réduire le risque de récurrences, les effets indésirables occasionnés par ces agents dépassent grandement les risques mineurs associés à la convulsion fébrile. C'est pourquoi ceux-ci sont de moins en moins prescrits. L'enseignement aux parents et le fait de les rassurer demeurent encore les meilleures pratiques pour l'instant. ■

Références

1. Auvin S, Vallée L. Connaissances actuelles sur les mécanismes physiopathologiques des convulsions fébriles. *Arch Pediatr* 2009; 16(5): 450-6.
2. Steering Committee on Quality Improvement and Management. Subcommittee on Febrile Seizures American Academy of Pediatrics. Febrile Seizures : Clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics* 2008; 121(6): 1281-6.
3. Baumann RJ. Prevention and management of febrile seizures. *Paediatr Drugs* 2001; 3(8): 585-92.
4. Capovilla G, Mastrangelo M, Romeo A, et coll. Recommendations for the management of febrile seizures; Ad hoc task force of LICE guidelines commission. *Epilepsia* 2009; 50 (Suppl 1): 2-6.
5. Karande S. Febrile seizures : A Review For Family Physicians. *Indian J Med Sci* 2007; 61(3): 162-72.
6. Varma RR. Febrile seizures. *Indian J Pediatr* 2002; 69(8): 697-700.
7. Chen CY, Chang YJ, Wu HP. New-onset seizures in pediatric emergency. *Pediatr Neonatol* 2010; 51(2): 103-11.
8. Reid AY, Galic MA, Teskey GC, Pittman QJ. Febrile seizures: current views and investigations. *Can J Neurol Sci* 2009; 36(6): 679-86.
9. El-Rachi AS, et coll. Febrile Seizures. Dans : El-Rachi AS et coll., eds. *Clinical Manual of fever in Children*. Berlin : Springer-Verlag, 2009 : 175-92.
10. Makoni M, Mukund D. Fever. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22(1): 100-6.
11. Schuchmann S, Schmitz D, Riviera C, et coll. Experimental febrile seizures are precipitated by a hyperthermia-induced respiratory alkalosis. *Nat Med* 2006; 12 (7): 817-23.
12. Prasad AN, Seishia SS. Susceptibility to Febrile Seizures : More Than Just a Faulty Thermostat ! *Can J Neurol Sci* 2009; 36: 277-9.
13. Tosun A, Koturoglu G, Serdaroglu G, et coll. Ratios of nine risk factors in children with recurrent febrile seizures. *Pediatric Neurol* 2010; 43: 177-82.
14. Jacobsen SJ, Ackerson BK, Sy LS, et coll. Observational safety study of febrile convulsion following first dose MMRV vaccination in a managed care setting. *Vaccine* 2009; 27(34): 4656-61.
15. Abou-Khalil B. The relationship between febrile seizures and epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51(suppl 1): 40-2.
16. Gailliot T, Carmant L, Guillois B. État de mal convulsif. Dans : Lacroix J, Gauthier M, Hubert P, et coll. Urgences et soins intensifs pédiatriques, 2^e édition. Montréal: CHU Ste-Justine Éditions, 2007 : 613-30.
17. Vekemans G. L'État de mal épileptique chez l'enfant vous fait convulser ? *Le Médecin du Québec* 2003; 38(1): 63-9.
18. Camfield PR, Camfield CS, Shapiro SH, Cummings C. The first febrile seizure : Antipyretic instruction plus either phenobarbital or placebo to prevent recurrence. *J Pediatr* 1980; 97: 16-21.
19. Mamelle N, Mamelle JC, Plasse JC, et coll. Prevention of recurrent febrile convulsions : A randomized therapeutic assay : Sodium valproate, phenobarbital and placebo. *Neuropediatrics* 1984; 15: 37-42.
20. Lux AL. Antipyretic drugs do not reduce recurrences of febrile seizures in children with previous febrile seizure. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; 163: 799-804.
21. Baumann R.J. American Academy of Pediatrics: Technical Report: Treatment of the child with Simple Febrile Seizures. *Pediatrics* 1999 ;103(6): 1-57.
22. Wallace SJ, Smith JA. Successful prophylaxis against febrile convulsions with valproic acid or phenobarbital. *BMJ* 1980; 280(6211): 353-423.
23. Lux AL. Treatment of febrile seizures : Historical perspective, current opinions, and potential future directions. *Brain Dev* 2010; 32(1): 42-50.
24. Antony JH, Hawke S. Phenobarbital compared with carbamazepine in prevention of recurrent febrile convulsions. *Am J Dis Child* 1983;137: 892-5.
25. Bacon CJ, Hierons AM, Mucklow JC, et coll. Placebo-controlled study of phenobarbitone and phenytoin in the prophylaxis of febrile convulsions. *Lancet* 1981; 2: 600-4.
26. Schnaiderman D, Lahat E, Sheefer T, Aladjem M. Antipyretic effectiveness of acetaminophen in febrile seizures : Ongoing prophylaxis versus sporadic use. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 747-9.
27. Uhari M, Rantala H, Vainionpää L, et coll. Effect of acetaminophen and of low intermittent doses of diazepam on prevention of recurrences of febrile seizures. *J Paediatr* 1995; 126(6): 991-5.
28. Van Stuijvenberg M, Derksen-Lubsen G, Steyerberg EW, et coll. Randomized, controlled trial of ibuprofen syrup administered during febrile illnesses to prevent febrile seizures recurrences. *Pediatrics* 1998; 102: E51.
29. Van Esch A, Van Steensel-Moll HA, Steyerberg EW, et coll. Antipyretic efficacy of ibuprofen and acetaminophen in children with febrile seizures. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 632-7.
30. Verrotti A, Latini G, Di Corcia G, et coll. Intermittent oral diazepam prophylaxis in febrile convulsions : Its effectiveness for febrile seizure recurrence. *Eur J Pediatr Neurol* 2004; 8(3): 131-4.
31. Rosman NP, Colton T, Labazzo J, et coll. A controlled trial of diazepam administered during febrile illnesses to prevent recurrence of febrile seizures. *N Engl J Med* 1993; 329: 79-84.
32. Manreza ML, Gherpelli JL, Machado-Haertel LR. Treatment of febrile seizures with intermittent clobazam. *Arg Neuropsiquiatr* 1997; 55(4): 757-61.
33. Khosroshahi N, Faramarzi F, Salamanti P. Diazepam Versus Clobazam for Intermittent Prophylaxis of Febrile Seizures. *Indian J Pediatr* 2010; epub oct 2010.
34. Vanasse M, Masson P, Geoffroy G, et coll. Intermittent treatment of febrile convulsions with Nitrazepam. *Can J Neurol Sci* 1984; 11(3): 377-9.
35. Yilmaz D, Arhan E, Yuksek D, et coll. Attitudes of parents and physicians toward febrile seizures. *Clin Pediatr* 2008; 47(9): 856-60.

QUESTIONS DE FORMATION CONTINUE

- 5) Lequel des énoncés suivants sur la convulsion fébrile simple (CFS) est faux ?
 - A. La durée de la CFS est généralement de moins de 10 à 15 minutes.
 - B. La CFS se manifeste par des convulsions généralisées.
 - C. La fièvre est un élément précurseur.
 - D. L'enfant a un développement normal.
 - E. L'enfant a une histoire d'épilepsie néonatale.
- 6) Quel effet indésirable craint-on lors d'un traitement continu par l'acide valproïque ?
 - A. Les nausées
 - B. Un rash cutané
 - C. L'hyperammonémie
 - D. L'hépatotoxicité
 - E. L'insomnie
- 7) Quel médicament peut être recommandé aux parents lors d'une CFS survenant à la maison ?
 - A. Lorazépam intranasal
 - B. Lorazépam intramusculaire
 - C. Diazépam intramusculaire
 - D. Diazépam intrarectal
 - E. Lorazépam intrarectal
- 8) Quel médicament est efficace pour diminuer les récides de CFS ?
 - A. Phénobarbital en traitement intermittent
 - B. Carbamazépine en traitement continu
 - C. Nitrazépam en traitement continu
 - D. Acide valproïque en traitement intermittent
 - E. Phénobarbital en traitement continu
- 9) Quel énoncé est vrai ?
 - A. Les enfants ayant fait une CFS ont une histoire d'épilepsie du côté des grands-parents.
 - B. Une ponction lombaire est effectuée chez tous les enfants de cinq ans et moins après une CFS.
 - C. Aucune prophylaxie n'est recommandée après une première CFS.
 - D. Lors du traitement aigu de la convulsion, la phénytoïne est administrée par voie intraveineuse directe.
 - E. Les antipyrétiques sont efficaces pour prévenir une CFS.

Veuillez reporter vos réponses dans le formulaire de la page 66 ►

Les statines durant la grossesse et l'allaitement

Les dyslipidémies sont des maladies très prévalentes. Les bienfaits associés à leur traitement, particulièrement la diminution du taux de cholestérol à lipoprotéines de faible densité (LDL) ne font plus de doute. Les dernières lignes directrices canadiennes sur le traitement des dyslipidémies, publiées en 2009, encouragent un traitement énergique pour abaisser le taux de LDL chez les patients à risque modéré et élevé d'événements cardiovasculaires, tels que stratifiés selon le score de Framingham¹.

De plus en plus de femmes en âge de procréer font partie des groupes à risque, entre autres à cause de l'augmentation de l'incidence du diabète, de l'obésité et de l'hypertension, et elles sont donc susceptibles de se voir prescrire un hypolipémiant.

Cas clinique

JM, une femme de 36 ans, planifie une grossesse dans les prochains mois. Elle vous demande des conseils sur la conduite à tenir par rapport à son traitement. Elle prend de l'atorvastatine 20 mg, une fois par jour. En consultant la monographie du produit, vous constatez que l'on conseille de n'administrer ce produit « aux femmes en âge de procréer que si les probabilités de conception sont extrêmement faibles et après qu'on a informé ces femmes des risques du traitement ». On dit qu'une femme exposée à ce médicament durant la grossesse doit en cesser la prise et être avisée des « risques auxquels le fœtus est exposé »². Une recherche rapide sur PubMed vous inquiète, car il semble que les statines soient responsables de malformations majeures du système nerveux central.

Impact de la grossesse sur le profil lipidique

La grossesse induit des changements du profil lipidique. Le cholestérol total, le taux de LDL et les triglycérides peuvent augmenter jusqu'à 40 %. De même, la concentration d'apolipoprotéine B tend à augmenter, indiquant une tendance à la formation de LDL plus denses et plus athérogéniques. Ces changements pourraient être plus prononcés chez la femme avec dyslipidémie préexistante³.

Impact du cholestérol maternel chez l'enfant

Les effets de l'hypercholestérolémie maternelle sur le développement de l'enfant sont peu décrits. Deux publications rapportant des résultats d'autopsie montrent que les enfants de mères souffrant d'hypercholestérolémie seraient plus susceptibles de présenter des plaques préathérosclérotiques dans l'aorte et que ces plaques progresseraient plus rapidement

que la normale. Des études animales tendent également en ce sens. Chez l'humain, une étude menée chez des enfants avec hyperlipidémie familiale a montré que l'hypercholestérolémie héritée de la mère semblait plus sévère que celle héritée du père, mais l'ensemble des effets n'est pas encore élucidé³.

Statines durant la grossesse

Des chercheurs ont avancé un mécanisme théorique pour expliquer l'effet tératogène potentiel des statines. Une protéine responsable de l'organogenèse, et particulièrement du développement et de la latéralisation du système nerveux central et des membres, appelée « Sonic Hedgehog Homolog » (SHH), nécessite la liaison du cholestérol pour son activation⁴. Des mutations dans le gène codant pour cette protéine et empêchant sa bonne activité ont été associées chez l'animal à l'holoprosencéphalie (une anomalie dans la division du cerveau en deux hémisphères) et à d'autres anomalies de la ligne médiane, des malformations pouvant être extrêmement graves. Certains chercheurs craignent que les statines, par leur inhibition de la synthèse du cholestérol, puissent empêcher le bon fonctionnement de la voie SHH et causer des malformations similaires chez l'humain^{4,5}. À noter que ce type de malformation n'a jamais été induit chez l'animal avec des statines⁵.

Notifications de cas

Trois notifications de cas de femmes traitées au premier trimestre par une statine et ayant donné naissance à des enfants sans malformation ont été publiées. Ces trois enfants ont été suivis pendant quelques mois après leur naissance et leur développement a été considéré comme normal⁶⁻⁸.

Cependant, il existe également quatre notifications de cas de femmes traitées au premier trimestre et dont les enfants étaient atteints de malformations congénitales majeures⁹⁻¹². Un de ces cas était celui d'un enfant atteint d'un groupe de malformations appelées « VACTERL », décrivant des malformations vertébrales, une atrésie anale, une fistule trachéoesophagienne, une atrésie oesophagienne, une réduction des membres

Texte rédigé par **Maxime Thibault**, B. Pharm., M.Sc., CHU Sainte-Justine.

Texte original soumis le 7 mai 2010.

Texte final remis le 1^{er} novembre 2010.

Révision : Florence Weber, M.D., FRCPC, interniste, CHUM – Hôpital Saint-Luc et CHU Sainte-Justine.

L'auteur tient à remercier Caroline Morin pour son aide dans l'identification des notifications de cas sur les fibrates en grossesse.



et une malformation des reins. Les autres cas étaient une anomalie du tube neural complexe, une malformation de l'uretère et une malformation cardiaque.

Séries de cas

Les séries de cas publiées sont résumées au **tableau I**. Il existe sans doute un certain recoupement entre ces séries, notamment entre la série provenant des banques de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis et celle de la compagnie pharmaceutique Merck & Co. Edison et coll. ont analysé les données de la FDA, ainsi que celles publiées dans la littérature médicale (incluant les quatre cas d'anomalies décrits dans le paragraphe précédent)^{13,14}. Selon ces chercheurs, la

présence de malformations rares (holoprosencéphalie, VACTERL) dans une série d'environ 200 cas (dont 70 évaluable) démontre que la prévalence de ces malformations est augmentée par rapport à celle de la population générale. Cette conclusion a été sévèrement critiquée par Gibb et coll.⁵

Il faut souligner que les séries de cas ne peuvent être utilisées pour démontrer un lien de cause à effet entre une exposition à un médicament en grossesse et une augmentation du risque d'anomalies congénitales, parce que le nombre total d'expositions dans la population d'où proviennent les cas est inconnu. On ne peut donc pas calculer un taux de malformations à comparer au taux de base. La principale utilité des séries de cas est de relever des patrons

particuliers d'anomalies, lesquels peuvent faire l'objet d'études épidémiologiques par la suite.

Études épidémiologiques

Les études épidémiologiques publiées sur les statines sont résumées au **tableau II**. Globalement, il ne semble pas se dégager de risque augmenté d'anomalies congénitales de ces études. Cependant, ces données sont très limitées. Taguchi et coll. ont calculé que leur taille d'échantillon permet d'exclure avec une puissance de 80 % une augmentation de cinq fois ou plus du risque d'anomalies congénitales majeures par rapport au risque de base de 2 % à 3 % dans la population générale¹⁵. Ainsi, des effets moindres ou une augmentation d'un type de malformation particulier ne peuvent être exclus.

Tableau I
Séries de cas publiées sur les statines en grossesse

Publication	Nombre de cas et période d'exposition	Observations	Commentaires
Edison et coll., 2004 ^{13,14} Données issues des banques de la FDA	214 cas exposés au premier trimestre; 101 issues exclues de l'évaluation; 25 pertes au suivi; 70 cas évalués	5 pertes fœtales; 4 RCIU; 22 cas d'anomalies structurales. Parmi ces anomalies, deux systèmes étaient plus touchés : on rapporte 5 anomalies du SNC (incluant 2 cas d'holoprosencéphalie – voir commentaires), et 5 cas d'anomalies des membres (dont 2 potentiellement associés au VACTERL).	Un des cas d'holoprosencéphalie a par la suite été rétracté (erreur de codage, il s'agissait d'une malformation cardiaque). Un des cas de VACTERL et un cas d'anomalie des membres avaient déjà été publiés ^{9,10} .
Pollack et coll., 2005 ³³ Données issues des banques de Merck & Co., fabricant de la lovastatine et de la simvastatine	386 cas prospectifs; 225 issues de grossesse connues; 154 naissances vivantes et 4 mortinaissances; 150 cas exposés au premier trimestre parmi les naissances vivantes 91 cas rétrospectifs. Tous les cas avec anomalies (13) exposés au premier trimestre, sauf 1 (inconnu)	Cas prospectifs : 6 anomalies congénitales parmi les naissances vivantes et mortinaissances. Taux comparable à celui de la population générale selon les auteurs. Pas de patron particulier d'anomalies. Cas rétrospectifs : 8 enfants nés vivants avec anomalies congénitales, 1 AS et 4 IVG avec anomalies congénitales. Pas de patron particulier selon les auteurs, mais 2 cas avec VACTERL (dont un ayant déjà été publié ⁹).	
McElhatton et coll., 2005 ³⁴ (abrégé) Étude d'un centre d'information	19 expositions au premier trimestre	4 AS, 2 IVG, 1 RCIU et 4 malformations congénitales, dont un avec VACTERL.	3 des enfants avec malformations congénitales, dont celui avec VACTERL, avaient également été exposés à des IECA.
Petersen et coll., 2008 ³⁵ Publication des données sur les cas exposés de deux études épidémiologiques en cours (NBDPS et SECBDs)	NBDPS : 13 expositions, dont 11 au premier trimestre SECBDs : 9 expositions au premier trimestre	NBDPS : 13 malformations, pas de patron particulier, aucun cas de VACTERL ni d'holoprosencéphalie. SECBDs : 9 malformations, aucun cas de VACTERL ni d'holoprosencéphalie.	Cette publication rapporte uniquement les cas de malformations chez des enfants exposés (le but étant d'évaluer si un patron était identifiable). La plupart des mères étaient atteintes d'obésité, de surplus de poids ou de diabète.

AS : Avortement spontané. FDA : Food and Drug Administration. IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. IVG : Interruption volontaire de grossesse.

NBDPS : National Birth Defects Prevention Study. RCIU : Retard de croissance intra-utérine. SECBDs : Slone Epidemiology Center Birth Defects Study. SNC : système nerveux central.

Ensemble de données

Ces données permettraient de rassurer une femme exposée par inadvertance en début de grossesse; en effet, les statines ne semblent pas être des tératogènes majeurs. Cependant, l'utilisation de ces médicaments durant la grossesse devrait être découragée, particulièrement au premier trimestre, dans l'attente de données plus exhaustives sur leur innocuité en grossesse, ainsi que sur leur association controversée à des malformations des membres, au VACTERL et à des problèmes du système nerveux central. Certains auteurs ont recommandé d'offrir un suivi échographique aux femmes exposées accidentellement afin de confirmer un développement morphologique normal^{15,16}. Une telle recommandation semble raisonnable chez une femme exposée après la période du « tout ou rien » (les deux premières semaines après la conception ou les quatre premières semaines après la date des dernières menstruations chez une femme avec un cycle régulier de 28 jours) et avant la fin du premier trimestre de la grossesse.

Autres hypolipémians en grossesse

Fibrates

Dix notifications de cas d'utilisation de fibrates en grossesse ont été publiées¹⁷⁻²⁶. On recense sept expositions au gemfibrozil, dont deux durant toute la grossesse, quatre après le premier trimestre et une autre dont la période

d'exposition est indéterminée; aussi, un cas d'exposition au bézafibrate à partir de 26 semaines de grossesse, un cas d'exposition au fénofibrate à partir de 12 semaines de grossesse et, enfin, un cas d'exposition au clofibrate à partir de 16 semaines de grossesse. La plupart des enfants sont nés vivants et en bonne santé. Aucune des quelques anomalies rapportées ne peut être reliée clairement au médicament. La plupart des cas d'utilisation de fibrates rapportaient une prise chez des femmes avec hypertriglycémie sévère, souvent secondaire à une maladie génétique pouvant évoluer ou ayant évolué vers une pancréatite aiguë.

Une étude épidémiologique populationnelle de croisement de banques de données menée au Michigan a retrouvé 15 expositions au gemfibrozil en grossesse, dont 9 au premier trimestre. Un enfant exposé après le premier trimestre avait une anomalie du cerveau non détaillée. Enfin, un autre cas a été présenté dans un abrégé, celui d'un enfant exposé au gemfibrozil à partir du premier trimestre et ayant présenté une séquence de Pierre Robin (fente palatine, micrognathie et glossoptose)¹².

Ofori et coll., dans une étude épidémiologique populationnelle de croisement de banques de données, ont recensé 28 femmes exposées au premier trimestre à un fibrate, incluant le bézafibrate, le fénofibrate et le gemfibrozil. Le taux de malformations congénitales dans ce groupe n'était pas différent de celui du groupe témoin composé de

femmes ayant pris des statines avant la grossesse mais pas durant la grossesse²⁷.

L'administration de gemfibrozil, de clofibrate ou de fénofibrate à des rats, des souris et des lapins n'a pas produit d'effet tératogène significatif, même à des doses très élevées. Les doses les plus élevées étaient associées à une diminution du poids des fœtus et à des effets hépatiques, possiblement en raison de la dose élevée²⁸.

Compte tenu des données très limitées, l'utilisation de fibrates durant la grossesse est à déconseiller, à moins que les bienfaits ne dépassent clairement les risques, comme dans le cas de maladies génétiques avec hypertriglycémie sévère susceptibles de causer une pancréatite. Une femme exposée par inadvertance au premier trimestre, après la période du « tout ou rien », pourrait être rassurée en raison de l'absence de risque démontrée chez l'humain, mais il importe de souligner que les données actuelles sont très limitées à cet égard.

Ézétimibe

Aucune donnée humaine n'a été publiée sur ce médicament durant la grossesse. Les données animales à des doses allant jusqu'à 1000 mg/kg/jour chez le rat et le lapin n'ont pas montré d'effet tératogène²⁸.

Niacine

Les données humaines sur la niacine en grossesse sont limitées. L'étude de Ofori et coll. n'a inclus qu'une seule patiente ayant reçu de la

Tableau II
Études épidémiologiques publiées sur les statines en grossesse

Publication	Devis	Nombre de cas	Groupe comparateur	Observations	Commentaires
Wolfgang et coll., 2004 ¹⁶ (abrégé) Données d'un centre d'information en tératologie allemand	Cohorte prospective	45 expositions au premier trimestre	542 femmes non exposées (non détaillé)	Plus d'IVG dans le groupe exposé (13,3 % vs 2,1 %, $p < 0,001$). Pas d'augmentation du risque d'anomalies congénitales (risque relatif 2,2; IC 95 % : 0,68-7,04; $p = 0,18$).	Publication sous forme d'abrégé, peu de détails sur le groupe de comparaison
Ofori et coll., 2007 ²⁷ Étude de croisement de banques de données québécoises	Cas-témoin	153 expositions au premier trimestre, dont 64 avec issues de grossesse connues	67 femmes ayant pris des statines pendant l'année précédant la grossesse, mais pas durant la grossesse	Pas d'augmentation du risque d'anomalies congénitales (rapport de cotes ajusté de 0,36; IC 95 % : 0,06-2,18).	3 groupes constitués dans l'étude, dont un groupe de femmes ayant pris des fibrates ou de l'acide nicotinique au premier trimestre*
Taguchi et coll., 2008 ¹⁵ Étude d'un centre d'information en tératologie canadien	Cohorte prospective	64 femmes exposées au premier trimestre	64 femmes appariées selon l'âge, la parité, les antécédents d'AS, l'utilisation de tabac et d'alcool et l'âge gestationnel	Pas de différence pour les naissances vivantes ($p = 0,21$), les mortinaissances ($p = 1$), les avortements spontanés ($p = 0,5$) et les IVG ($p = 0,08$). Pas d'augmentation des anomalies congénitales (2,2 % vs 1,9 %, $p = 0,93$).	Plus de femmes diabétiques et obèses dans le groupe témoin

* Les données sur le groupe de fibrates/acide nicotinique sont présentées dans le texte (section fibrates/niacine).

AS : avortement spontané. IC : intervalle de confiance. IVG : interruption volontaire de grossesse.

L'utilisation de ces médicaments durant la grossesse devrait être découragée, particulièrement au premier trimestre, dans l'attente de données plus exhaustives sur leur innocuité en grossesse, ainsi qu'en raison de leur association controversée avec des malformations des membres, au VACTERL et à des problèmes du système nerveux central.

niacine au premier trimestre. La grossesse s'est terminée par un avortement spontané ou une mortinaissance (non détaillé)²⁷.

Une étude épidémiologique populationnelle de croisement de banques de données menée au Michigan a retrouvé 87 enfants de femmes ayant reçu une ordonnance de niacine à dose thérapeutique durant la grossesse, dont 25 au premier trimestre. Deux enfants exposés au premier trimestre présentaient des anomalies congénitales qui n'ont pas été détaillées. L'étude a été publiée uniquement sous forme d'abrégé¹².

La niacine présente un bon nombre d'effets indésirables, dont le *flushing*, le prurit, des effets gastro-intestinaux, et, particulièrement, des effets hépatiques et métaboliques (notamment une diminution de la tolérance au glucose) qui en font un mauvais choix pour instaurer ou poursuivre un traitement durant la grossesse²⁹.

Résines

Les résines sont utilisées pour séquestrer les acides biliaires et diminuer l'absorption des lipides alimentaires. Elles ne sont pas absorbées, il n'y a donc aucune inquiétude quant à un effet tératogène potentiel sur le fœtus. Cependant, elles séquestrent les vitamines liposolubles (A, D, E et K). Certains auteurs se sont interrogés sur les conséquences d'une déficience en vitamines liposolubles sur le développement du fœtus.

Il existe notamment le rapport de cas d'un bébé décédé tôt après la naissance à la suite d'une hémorragie intracrânienne survenue *in utero*³⁰. La mère recevait 8 à 16 g par jour de cholestyramine pour une cholestase de grossesse et présentait un rapport international normalisé (RNI) élevé. La cause de cette élévation du RNI pourrait être une diminution de l'absorption des vitamines liposolubles, secondaire à la cholestyramine ou à la cholestase. Les multivitamines actuellement disponibles sur le marché canadien, incluant les multivitamines prénatales, ne contiennent pas de vitamine K mais des vitamines A, D et E. Le pharmacien a un rôle à jouer en

indiquant à la patiente à quel moment précisément elle doit prendre la résine et la multivitamine pour éviter d'en entraver l'absorption. De même, un suivi du RNI pourrait être envisagé lors des visites prénatales afin de s'assurer d'une absence de déficience en vitamine K. Cette déficience est toutefois peu probable chez une femme ayant une alimentation équilibrée.

Par ailleurs, il existe plusieurs études faisant état de l'utilisation de résines pour le traitement de la cholestase de grossesse et de l'hyperlipidémie, et aucune issue défavorable de la grossesse n'a été liée à ces médicaments²⁸. Les résines ont donc un excellent profil de sécurité, malgré les désavantages significatifs associés à leur utilisation (complexité de l'horaire de prise avec d'autres médicaments et effets gastro-intestinaux). Elles sont cependant moins efficaces que les autres agents.

Médicaments hypolipémiants durant l'allaitement

Parmi l'ensemble des statines, seule la pravastatine a fait l'objet d'une étude en allaitement³¹. Cette étude n'a été publiée que sous la forme d'un abrégé. À partir des concentrations mesurées dans le lait maternel chez 11 femmes recevant 20 mg par jour de pravastatine, on estime qu'un enfant exclusivement allaité recevrait au maximum 1,4 % de la dose maternelle ajustée au poids, ce qui est faible.

Malgré ces données rassurantes, certains auteurs rappellent l'importance du cholestérol pour le développement et s'interrogent sur les effets que pourrait avoir une exposition aux statines aussi tôt dans la vie^{31,32}. Des données plus exhaustives sont nécessaires avant de recommander l'utilisation de statines en allaitement.

Aucune étude humaine n'est disponible pour les fibrates ou l'ézétimibe en allaitement. Parmi la classe des fibrates, le fénofibrate est l'agent dont la liaison aux protéines plasmatiques est la plus grande (plus de 99 %)²⁹. Il s'agirait donc de l'agent qui passerait le moins dans le lait, mais cette donnée doit être confirmée avant de servir à la pratique clinique.

Résolution du cas clinique

Vous prenez contact avec le médecin de JM. Celle-ci prend de l'atorvastatine pour un taux de LDL légèrement élevé associé à une histoire familiale d'événements cardiovasculaires sans autres facteurs de risque. Vous lui présentez les données sur les statines en grossesse et convenez avec lui de cesser le traitement pour la durée de la grossesse et de l'allaitement. Vous planifiez une rencontre avec une nutritionniste qui évaluera les mesures alimentaires à prendre afin de garder le problème sous contrôle. JM prendra également une multivitamine prénatale contenant 1 mg d'acide folique.

Aucune étude humaine n'a évalué la niacine en allaitement, mais la nature de ce composé est peu inquiétante. Les résines n'étant pas absorbées, on ne devrait pas les retrouver dans le lait maternel.

Sommaire et recommandations

En grossesse, les données épidémiologiques cumulées jusqu'ici sur les statines ne montrent pas de risque augmenté d'anomalies congénitales par rapport au taux de base dans la population générale, mais leur portée limitée et quelques notifications de cas de malformations des membres et du système nerveux central incitent à la prudence. Ces médicaments ne devraient généralement pas être utilisés durant la grossesse. Une femme exposée accidentellement après la période « du tout ou rien » et avant la fin du premier trimestre pourrait bénéficier d'une échographie détaillée. On insistera toutefois sur le fait que ces médicaments ne sont pas associés à un risque tératogène majeur, selon les données actuelles. Les fibrates ne devraient être utilisés que dans les cas d'hypertriglycéridémie sévère pouvant progresser vers la pancréatite. Les résines sont un choix sécuritaire lors d'une hypercholestérolémie, mais il importe de conseiller la patiente sur les interactions avec les autres médicaments et les

vitamines. Il peut être envisagé de ne pas traiter une patiente de manière pharmacologique durant la grossesse si le contexte clinique est favorable. Les conséquences de ne

pas traiter la maladie durant neuf mois ne sont peut-être pas assez importantes pour imposer à une patiente un traitement complexe à l'acceptabilité difficile.

Durant l'allaitement, les résines demeurent le premier choix, la niacine pouvant également être utile selon les indications habituelles. ■

Références

- Genest J, McPherson R, Frohlich J, et coll. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult - 2009 recommendations. *Can J Cardiol* 2009; 25: 567-79.
- Association des pharmaciens du Canada. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. Ottawa : Association des pharmaciens du Canada; 2010: 1462-5.
- Avis HJ, Hutten BA, Twickler MT, et coll. Pregnancy in women suffering from familial hypercholesterolemia : A harmful period for both mother and newborn ? *Curr Opin Lipidol* 2009; 20: 484-90.
- Porter JA, Young KE, Beachy PA. Cholesterol modification of hedgehog signaling proteins in animal development. *Science* 1996; 274: 255-9.
- Gibb H, Scialli AR. Statin drugs and congenital anomalies. *Am J Med Genet A* 2005; 135: 230-1.
- Seguin J, Samuels P. Fluvastatin exposure during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 847.
- Teelucksingh S, El-Youssef J, Sohan K, et coll. Prolonged inadvertent pravastatin use in pregnancy. *Reprod Toxicol* 2004; 18: 299-300.
- Yaris F, Yaris E, Kadioglu M, et coll. Normal pregnancy outcome following inadvertent exposure to rosiglitazone, gliclazide, and atorvastatin in a diabetic and hypertensive woman. *Reprod Toxicol* 2004; 18: 619-21.
- Ghidini A, Sicherer S, Willner J. Congenital abnormalities (VATER) in baby born to mother using lovastatin. *Lancet* 1992; 339: 1416-7.
- Hayes A, Gilbert A, Lopez G, et coll. Mevacor - a new teratogen ? *Am J Hum Genet* 1995; 57 (Suppl 4): A92.
- Lemoine T, Lacroix I, Lapeyre-Mestre M, et coll. Follow-up of medications and pregnancy at the Midi-Pyrenees Pharmacovigilantes Centre. *Therapie* 2001; 56: 287-93.
- Rosa F. Anti-cholesterol agent pregnancy exposure outcomes. *Reprod Toxicol* 1994; 8: 445-6.
- Edison RJ, Muenke M. Mechanistic and epidemiologic considerations in the evaluation of adverse birth outcomes following gestational exposure to statins. *Am J Med Genet A* 2004; 131: 287-98.
- Edison RJ, Muenke M. Central nervous system and limb anomalies in case reports of first-trimester statin exposure. *N Engl J Med* 2004; 350: 1579-82.
- Taguchi N, Rubin ET, Hosokawa A, et coll. Prenatal exposure to HMG-CoA reductase inhibitors : Effects on fetal and neonatal outcomes. *Reprod Toxicol* 2008; 26: 175-7.
- Wolfgang P, Schloemp S, Sterzik K, et coll. Pregnancy outcome after medication with HMG-CoA reductase inhibitors in the first trimester. *Reprod Toxicol* 2004; 19: 254.
- Abu Musa AA, Usta IM, Rechdan JB, et coll. Recurrent hypertriglyceridemia-induced pancreatitis in pregnancy : A management dilemma. *Pancreas* 2006; 32: 227-8.
- Al-Shali K, Wang J, Fellows F, et coll. Successful pregnancy outcome in a patient with severe chylomicronemia due to compound heterozygosity for mutant lipoprotein lipase. *Clin Biochem* 2002; 35: 125-30.
- Bar-David J, Mazor M, Leiberman JR, et coll. Gestational diabetes complicated by severe hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. *Arch Gynecol Obstet* 1996; 258: 101-4.
- Barozzino T, Kotzer E, Sgro M, et coll. Situs inversus, encephalocoele and jejunal atresia following exposure to gemfibrozil in pregnancy. *Paediatr Child Health* 2002; 7 (Suppl A): 54A.
- Jaber PW, Wilson BB, Johns DW, et coll. Eruptive xanthomas during pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 300-2.
- Morse AN, Whitaker MD. Successful pregnancy in a woman with lipotrophic diabetes mellitus. A case report. *J Reprod Med* 2000; 45: 850-2.
- Perrone G, Critelli C. Severe hypertriglyceridemia in pregnancy. A clinical case report. *Minerva Ginecol* 1996; 48: 573-6.
- Saadi HF, Kurlander DJ, Erkins JM, et coll. Severe hypertriglyceridemia and acute pancreatitis during pregnancy : Treatment with gemfibrozil. *Endocr Pract* 1999; 5: 33-6.
- Suga S, Tamasawa N, Kinpara I, et coll. Identification of homozygous lipoprotein lipase gene mutation in a woman with recurrent aggravation of hypertriglyceridaemia induced by pregnancy. *J Intern Med* 1998; 243: 317-21.
- Tsai EC, Brown JA, Veldee MY, et coll. Potential of essential fatty acid deficiency with extremely low fat diet in lipoprotein lipase deficiency during pregnancy : A case report. *BMC Pregnancy Childbirth* 2004; 4: 27.
- Ofori B, Rey E, Berard A. Risk of congenital anomalies in pregnant users of statin drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 496-509.
- Briggs G, Freeman R, Yaffe S. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 8^e éd. Philadelphie : Lippincott Williams & Wilkins; 2008 : 335-6, 387-8, 703-4, 711-2, 813-4.
- American Society of Health-System Pharmacists. AHFS drug information. Bethesda, MD : American Society of Health-System Pharmacists; 2010: 1717, 1760.
- Sadler LC, Lane M, North R. Severe fetal intracranial haemorrhage during treatment with cholestyramine for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 169-70.
- Pan H, Fleiss P, Moore L. Excretion of pravastatin, an HMG CoA reductase inhibitor, in breast milk of lactating women. *J Clin Pharmacol* 1988; 28: 942.
- Hale T. *Medication and mother's milk*. 14^e édition. Amarillo, TX : Hale Publishing; 2010: 843.
- Pollack PS, Shields KE, Burnett DM, et coll. Pregnancy outcomes after maternal exposure to simvastatin and lovastatin. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005; 73: 888-96.
- McElhatton P. Preliminary data on exposure to statins during pregnancy. *Reprod Toxicol* 2005; 20: 471.
- Petersen EE, Mitchell AA, Carey JC, et coll. Maternal exposure to statins and risk for birth defects : A case-series approach. *Am J Med Genet A* 2008; 146A: 2701-5.

QUESTIONS DE FORMATION CONTINUE

10) Parmi les énoncés suivants, lequel est vrai ?

- A. Des études de cohorte ont démontré un risque tératogène associé aux statines.
- B. Une femme exposée par inadvertance à une statine à la 29^e semaine de grossesse devrait bénéficier d'un suivi échographique détaillé.
- C. L'utilisation de résines durant la grossesse ne nécessite aucune intervention particulière de la part du pharmacien.
- D. L'utilisation de fibrates durant la grossesse ne devrait être envisagée que dans les cas d'hypertriglycéridémie grave ne pouvant être traités par d'autres mesures et risquant d'évoluer vers la pancréatite.
- E. Aucune donnée n'est disponible quant à l'utilisation des statines durant l'allaitement.

11) Parmi les énoncés suivants, lequel est faux ?

- A. La niacine est un bon choix pour traiter les dyslipidémies durant la grossesse, car il s'agit d'un médicament dont le mécanisme d'action est peu inquiétant.
- B. Les résines ne sont pas absorbées; cette propriété fait de ces dernières un traitement sécuritaire durant la grossesse.
- C. Pour bien évaluer l'impact d'une exposition accidentelle à une statine durant la grossesse, il est essentiel de connaître la période d'exposition.
- D. L'inquiétude sur l'utilisation des statines durant la grossesse est liée à leur mécanisme d'action ainsi qu'à des notifications de cas de malformations congénitales potentiellement liées à ce mécanisme.
- E. Il est possible de ne pas traiter les dyslipidémies durant la grossesse en présence d'un contexte clinique permettant une interruption du traitement pharmacologique.

Veuillez reporter vos réponses dans le formulaire de la page 66 ►

Le 140^e anniversaire de l'OPQ:

Par Christian Leduc

L'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ) a célébré au début du mois de décembre son 140^e anniversaire, en présence d'anciens présidents, de nombreux pharmaciens ainsi que des représentants de différents ordres professionnels du Québec.

Environ 150 convives ont participé à la célébration, qui se déroulait le 1^{er} décembre à la Galerie MX, dans le Vieux-Mont-réal.

« Nous avons choisi de vous inviter dans cette galerie d'art, un lieu empreint

de modernité, pour rappeler que, malgré nos 140 ans, nous adaptons, jour après jour, l'art et la science de la pharmacie », a déclaré la présidente de l'OPQ, Diane Lamarre.

La présidente de l'OPQ a rappelé qu'au cours de l'histoire de l'humanité plus de 3000 professions et métiers ont disparu, car ils n'étaient plus pertinents pour la société, contrairement à la pharmacie.

« Si la pharmacie célèbre ses 140 ans, c'est parce qu'elle a su continuer de répondre aux besoins de la population. Le médicament est aujourd'hui l'instrument thérapeutique le

plus performant et ce, partout à travers le monde », a-t-elle ajouté.

Durant toute la soirée, d'autres intervenants ont rappelé tout le chemin parcouru par les pharmaciens québécois en 140 ans, mais ils ont également jeté un regard lucide sur l'avenir de la profession et notamment la place qu'auront les nouvelles pratiques professionnelles.

Ce fut en particulier le cas des pharmaciens propriétaires Julien Sylvain et de sa fille Caroline, qui ont pu montrer l'évolution de la profession sur deux générations. ■



Diane Lamarre remet un mortier souvenir à Paul Fernet, un ancien président de l'OPQ. Ce bel objet a également été remis à tous les anciens présidents présents.



Diane Lamarre et Manon Lambert entourant le Dr Charles Bernard, nouveau président du Collège des médecins du Québec.

PHOTO S : PAUL DUCHARME



Manon Lambert et Diane Lamarre, accompagnées de deux anciens présidents de l'OPQ, Jean-Yves Julien et Janine Matte.

une profession qui a su évoluer



Diane Lamarre, présidente de l'OPQ, s'adressant aux 150 convives présents lors de la soirée.



Manon Lambert directrice générale et secrétaire de l'OPQ.



Diane Lamarre et Gyslaine Desrosiers, présidente de l'Ordre des infirmières et infirmiers du Québec.



Jacques Turgeon, du CRCHUM, aux côtés de Pierre Moreau, doyen de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal, de François Jean Coutu, PDG du Groupe Jean Coutu et Jean-Yves Julien, ancien président de l'OPQ.



Pierre Ducharme, ancien directeur général de l'OPQ, a rappelé quelques hauts faits de l'histoire de la pharmacie au Québec.



Diane Lamarre et Manon Lambert, accompagnées de Jean-Pierre Grégoire, ancien président de l'OPQ et doyen de la Faculté de pharmacie de l'Université Laval.



Le pharmacien propriétaire Julien Sylvain, accompagné de sa fille Caroline, elle-même pharmacienne propriétaire.

Impact d'une intervention pharmaceutique sur la maîtrise de la tension artérielle en pharmacie communautaire

Objectif

Déterminer si les pharmaciens communautaires peuvent améliorer la maîtrise de la tension artérielle (TA), le dosage des antihypertenseurs, l'observance de la thérapie par les patients, l'incidence d'effets indésirables, la compréhension des patients, leur réponse à la thérapie et leur qualité de vie.

Plan de l'étude

Étude prospective contrôlée, réalisée de février 1999 à mars 2000.

Lieu

Étude élaborée et menée par une équipe de chercheurs du Collège de pharmacie de l'Université de la Floride au sein de 16 pharmacies communautaires de la même chaîne corporative, situées dans la région de Tampa, en Floride.

Participants

Les pharmacies du groupe intervention ont été sélectionnées en fonction du nombre d'ordonnances d'antihypertenseurs exécutées, de leur lieu de provenance et de la facilité à prendre contact avec le pharmacien gérant du secteur. Ensuite, les gérants de chacun des secteurs ont sélectionné sept pharmacies de la même région et de la même chaîne destinées à servir de groupe témoin. Les 23 pharmaciens du groupe intervention ont reçu un entraînement spécifique à la prestation de soins cardiovasculaires, puis ont subi une évaluation. Les 14 pharmaciens du groupe témoin n'ont reçu qu'une formation de base à propos de la collecte de données non spécifique réalisée auprès des patients. Les investigateurs ont pris soin de s'assurer qu'aucun pharmacien participant ne travaillait dans des pharmacies de groupes opposés afin d'éviter la contamination. Les systèmes informatiques de bases de données des pharmacies des deux groupes ont permis d'extraire les dossiers des patients étant probablement hypertendus, soit ceux prenant au moins un antihypertenseur depuis six mois. Par contact téléphonique, les pharmaciens ont recruté 180 patients dans le groupe intervention et 196 dans le groupe témoin. Les patients devaient avoir une TA non maîtrisée, soit plus de 140/90 mmHg. De plus, ils ne devaient pas avoir fait d'infarctus du myocarde ou de l'angine instable au cours des six derniers mois, ni un AVC durant les 12 mois précédents. Enfin, ils ne devaient pas présenter une histoire d'alcoolisme ou de dépendance aux drogues. Les femmes ne devaient être ni enceintes ni allaitantes.

Intervention

Les patients du groupe intervention bénéficiaient d'une prestation de soins pharmaceutiques complexe basée sur un plan de pratique protocolaire standardisé aux fins de l'étude. L'intervention comprenait des rencontres de suivi à la fréquence désirée par le pharmacien, mais au moins une fois par mois, et ce, durant 12 mois. La rencontre initiale se déroulait en sept étapes, soit la collecte d'information (diagnostics, démographie, histoire médicamenteuse, médicaments en vente libre [MVL], etc.), l'estimation du niveau d'observance selon les renouvellements des six derniers mois, la mesure de la TA et la documentation des interventions à faire en fonction du résultat, l'éducation du patient, la détection des effets indésirables et des interactions, ainsi que les interventions à faire. Les soins usuels étaient fournis aux patients du groupe témoin (détection des problèmes liés à la pharmacothérapie, renouvellement des ordonnances et réponse aux questions des patients).

Mesures

L'objectif principal de l'étude était la maîtrise de la TA. Les données concernant la TA étaient obtenues avec l'appareil Vita Stat BP en pharmacie, à chaque rencontre et à la maison. Les investigateurs ont évalué la TA à la fin du suivi, en comparaison avec celle prise avant le début de l'étude, mais aussi le taux de patients dont la TA a été maîtrisée (moins de 140/90 mmHg) à la fin de l'étude. Deux objectifs secondaires étaient aussi ciblés : la qualité de vie générale liée à l'état de santé, mesurée auprès des patients avec le questionnaire SF-36, ainsi que l'observance des patients, calculée d'après leurs dates de renouvellement.

Résultats

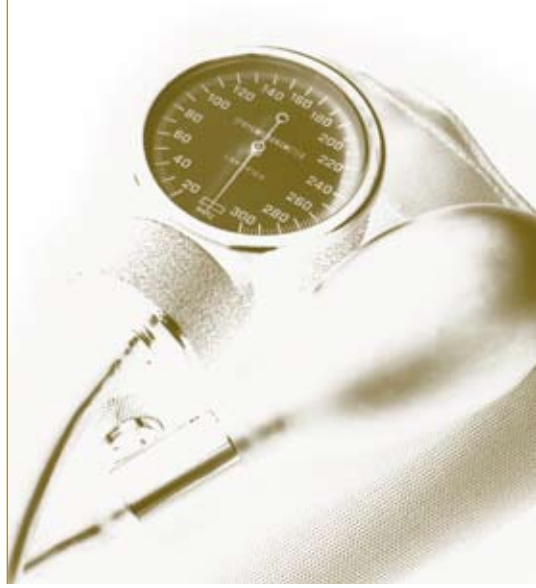
Les investigateurs ont enrôlé 180 patients dans le groupe intervention et 196 dans le groupe témoin. Les groupes étaient comparables au départ. Une proportion plus importante de patients non maîtrisés au départ ont fini par être maîtrisés à 12 mois dans le groupe intervention (50 % contre 22 %). Autrement dit, un patient du groupe intervention avait 2,27 fois plus de chances d'être maîtrisé à la fin de l'étude qu'un patient du groupe témoin. La réduction moyenne de la TA systolique après 12 mois était de 9,9 mmHg pour le groupe intervention, comparativement à 2,8 mmHg pour le groupe témoin ($p < 0,05$). La réduction moyenne de la TA diastolique après 12 mois était supérieure dans le groupe inter-

Texte rédigé par **Isabelle Goyer**, étudiante en pharmacie, Université de Montréal, et **Jean-François Bussièrès**, B. Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP, chef du département de pharmacie et de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, et professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal.

Texte original soumis le 12 juillet 2010.

Texte final remis le 28 septembre 2010.

Révision : Nicolas Paquette-Lamontagne, B. Pharm., M.Sc., MBA, PMP.



vention, mais de façon non significative (2,9 mmHg c. 1,0 mmHg, $p = 0,16$). L'étude a aussi déterminé que les patients du groupe intervention avaient connu une plus grande amélioration de leur score de qualité de vie, comparativement aux patients du groupe témoin, et ce, de façon significative dans deux domaines, à savoir le fonctionnement physique (+3,6 c. -3,3, $p < 0,05$) et le fonctionnement social (+4,1 c. -3,0, $p < 0,05$). Dans les autres domaines, il n'y avait pas de différence significative dans les scores chez les deux groupes. Pour ce qui est de l'observance, les données ont été analysées pour 67 patients (41 dans le groupe intervention et 26 dans le groupe témoin) puisque 13 profils médicamenteux étaient indisponibles et 60, incomplets. Le taux d'observance était significativement supérieur dans le groupe intervention pour la période de 1 à 6 mois (0,91 c. 0,78, $p = 0,02$), mais supérieur de façon non significative pour la période de 7 à 12 mois (0,91 c. 0,83, $p = 0,09$).

Conclusion de l'étude

Les pharmaciens communautaires peuvent améliorer l'observance de leur médication par les patients hypertendus durant une période de six mois suivant une intervention pharmaceutique, tout en ayant un impact bénéfique sur leur TA systolique et sur quelques aspects de leur qualité de vie.

Discussion

Malgré les données probantes confirmant que la maîtrise de la TA minimise les risques de morbidité et de mortalité cardiaques, seulement 13 % des Canadiens atteignent leur cible de TA. La maîtrise de la TA est possible grâce à l'application des soins pharmaceutiques, en améliorant l'observance du traitement, en proposant un traitement plus éner-

gique, en insistant sur les bonnes habitudes de vie et en exerçant un suivi serré. Le pharmacien serait en mesure d'améliorer la TA systolique de ses patients et de les rendre plus observants pendant six mois grâce à une intervention pharmaceutique initiale puis avec un suivi mensuel.

L'étude comporte toutefois certaines limites. Tout d'abord, il ne s'agit pas d'une étude à répartition aléatoire. Les pharmacies participantes ont été choisies par les investigateurs et cela a pu induire un biais de sélection, notamment en ce qui concerne le statut socio-économique des patients qui fréquentaient telle ou telle pharmacie. Ensuite, les scores de qualité de vie au départ étaient plus faibles dans les groupes évalués que dans la population générale. Bien que la qualité de vie se soit améliorée dans deux domaines pour le groupe intervention, elle s'est détériorée dans d'autres. De plus, les contacts des patients avec leur médecin n'ont pas été documentés et cela a pu également influencer les résultats. D'ailleurs, l'observance s'est inexplicablement améliorée au cours de l'étude dans le groupe témoin. Il est aussi possible que des patients se soient rendus dans d'autres pharmacies pour des raisons impossibles à déterminer, à l'insu des investigateurs, et qu'ils aient causé une contamination des résultats. Aussi, plusieurs patients ont été exclus des analyses finales, ce qui a grandement nui à la puissance statistique de l'étude. Une autre limite réside dans le fait que les pharmaciens n'ont reçu aucune compensation pour leur service et ont donc pu se démotiver. Cela peut expliquer le nombre très peu élevé de dossiers. De plus, la TA diastolique était considérée comme basse dès le début de l'étude, en comparaison avec celle de la population générale (82 mmHg dans le groupe intervention et 87 mmHg dans le groupe témoin), ce qui laissait peu de place

pour l'amélioration. Enfin, les investigateurs rapportent que les pharmaciens participants étaient peu habitués à faire des recommandations pratiques en matière de modification de traitements aux médecins traitants. Ainsi, le niveau d'intensité du traitement est majoritairement resté entre les mains des médecins en raison du manque d'initiative des pharmaciens. Cela peut expliquer que seulement 50 % des patients du groupe intervention ont pu être considérés comme maîtrisés à la fin de l'étude. Enfin, bien que les résultats de l'étude soient plutôt positifs, il est impossible de déterminer leur impact sur l'utilisation des ressources du système de santé (par exemple, les visites au médecin, à l'urgence, ainsi que les hospitalisations) et les coûts engendrés par les patients à moyen terme.

En somme, cette étude est un exemple intéressant d'évaluation de la pratique pharmaceutique communautaire et démontre l'impact possible d'une intervention de soins en pharmacie. Cet impact aurait pu être bonifié par une rémunération adéquate des pharmaciens pour leur acte professionnel. Des études rapportant les économies de coûts associés aux services des pharmaciens ont d'ailleurs démontré leur utilité. ■

Référence

1. Robinson JD, Segal R, Lopez LM, Doty RE. Impact of a Pharmaceutical Car Intervention on Blood Pressure Control in a Chain Pharmacy Practice. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 88-96.

Autres lectures suggérées

1. Machado M, Bajcar J, Guzzo GC, Einarson TR. Sensitivity of patient outcomes to pharmacist interventions. Part II: Systematic review and meta-analysis in hypertension management. *Ann Pharmacother* 2007; 41(11): 1770-81.
2. Chabot I, Moisan J, Grégoire JP, Milot A. Pharmacist intervention program for control of hypertension. *Ann Pharmacother* 2003; 37(9): 1186-93.

QUESTION DE FORMATION CONTINUE

12) Parmi les énoncés suivants quant au rôle du pharmacien dans le suivi de l'hypertension artérielle, lequel est vrai ?

- A. Cette étude confirme hors de tout doute que le pharmacien améliore la qualité de vie de ses patients hypertendus.
- B. Cette étude démontre une réduction moyenne de la TA systolique après 12 mois de 9,9 mmHg pour le groupe intervention, comparativement à 2,8 mmHg pour le groupe témoin.
- C. L'efficacité de l'intervention des pharmaciens a été grandement diminuée parce que les pharmaciens n'ont pas reçu de compensation financière pour leur service.
- D. Un patient du groupe intervention avait 4,27 fois plus de chance d'être maîtrisé à la fin de l'étude qu'un patient du groupe témoin.
- E. Cette étude montre qu'après un an, les patients ayant reçu l'intervention pharmaceutique étaient plus observants que les patients du groupe témoin.

Veillez reporter votre réponse dans le formulaire de la page 66 ►

Protection solaire: à vos marques, prêts, appliquez!

Les interrogations en ce qui a trait à la protection solaire ne sont plus exclusivement liées à la période estivale. En effet, il est possible de profiter du soleil toute l'année sous nos latitudes, sans compter les escapades dans le Sud durant l'hiver.

Les rayonnements UV se divisent en trois catégories : UVC, UVB et UVA. Le **tableau I** regroupe les principales particularités de chacun.

Les rayons UVB, par leur longueur d'onde plus courte, sont plus dommageables que les rayons UVA⁵. Toutefois, les rayons UVA accentuent l'effet des UVB au niveau cutané¹. Ces deux types de rayons causent le vieillissement prématuré de la peau par la dégradation des fibres d'élastine et de collagène. De plus, des dommages causés à l'ADN sont possibles, entraînant les cancers cutanés^{3,6}. Cela est principalement dû aux effets cancérogènes des rayons UVB. Par contre, la quantité plus importante de rayonnement UVA ainsi que son accumulation sur la peau pourraient aussi avoir des effets mutagènes importants¹. Enfin, les rayons UV ont aussi des effets délétères pour les yeux, allant de la conjonctivite à la cécité⁶.

Tout d'abord, la protection contre les rayons UVB est mesurée à l'aide du facteur de protection solaire (FPS). Le FPS est le rapport entre la dose érythémateuse minimale (DEM) avec protection solaire et la DEM sans protection¹. En d'autres mots, un filtre avec un FPS de 15 signifie que la quantité d'UVB nécessaire pour obtenir un érythème avec protection est 15 fois plus importante qu'en l'absence de protection. Doubler le FPS (passer de 15 à 30) ne permet pas de doubler la protection contre les UVB. En effet, il est possible de calculer le pourcentage des radiations filtrées par un écran solaire grâce à la formule suivante : $1 - (1/\text{FPS})$. Par conséquent, un produit ayant un FPS de 15 bloque 93 % des UVB, tandis qu'un produit de FPS 30 en bloque 96,7 %¹.

Le FPS n'est pas le seul facteur de protection à prendre en considération. En effet, malgré un FPS identique, deux filtres solaires peuvent offrir une protection très différente contre les rayons UVA. Malheureusement, il n'existe pas de consensus permettant d'évaluer la protection contre les rayons UVA^{1,3,6}. Il est donc interdit, selon Santé Canada, d'inscrire sur l'étiquette d'un écran solaire une cote de protection contre les UVA. Il est seulement permis de mentionner une double protection UVB/UVA s'il y a un absorbeur de rayons UVB et UVA, ou du dioxyde de titane, ou de l'oxyde de zinc⁷.

Pour faciliter le choix d'un filtre solaire, l'Association canadienne de dermatologie (ACD)

permet de mettre son logo sur l'étiquette d'un produit de protection solaire si celui-ci répond aux critères suivants :

- ▶ avoir un FPS d'au moins 30 (donc une protection adéquate contre les UVB);
- ▶ contenir un anti-UVA à large spectre;
- ▶ être non comédogène, non irritant et hypoallergénique;
- ▶ être très peu ou pas parfumé⁸.

Les différents types de protection Vestimentaire

Un chapeau fournit une excellente barrière pour protéger la tête. Il faut favoriser un chapeau dont le rebord a au moins 7,5 cm de large afin d'obtenir une protection adéquate^{1,8}.

Ensuite, il va s'en dire qu'un vêtement long offre une protection supérieure. Aussi, un tissu plus épais, dont les fibres sont plus serrées, fait de matériaux synthétiques (nylon, polyester) ou de laine, et de couleur foncée, ajoute à cette défense. L'indice de protection UV (PUV), présent sur l'étiquette de certains vêtements, fournit une aide précieuse à ce sujet (le PUV correspond étroitement au FPS)^{3,8}. Enfin, il est important de noter qu'un vêtement étiré ou mouillé, autant par la baignade que par l'exercice physique, perd de sa protection^{3,6}.

Texte rédigé par **Catherine Bertrand**, B. Pharm., Pharmacie Saucier, Héroux et Bertrand, **Jonathan Rouisse**, B. Pharm., Pharmacie Saucier, Héroux et Bertrand, et **Julie Girard**, candidate au Pharm. D., Pharmacie Saucier, Héroux et Bertrand.

Texte soumis le 20 août 2010.

Texte final remis le 19 septembre 2010.

Révision : Julie Martineau, B. Pharm. (Pharmacie J. Martineau, J. Riberdy et associés) et Nancy Desmarais, B. Pharm. (Pharmacie Jean-François Martel).

Tableau I
Principales caractéristiques des rayons UV^{1,2,3,4}

Types de rayons	Caractéristiques
UVC (longueur d'onde de 200 à 290 nm)	■ Bloqués presque à 100 % par la couche d'ozone
UVB (290-320 nm)	■ Bloqués à 90 % par la couche d'ozone ■ Facteurs qui modifient la quantité atteignant la terre : - Nuages (filtre 70 % à 90 % des UVB que laisse passer l'ozone) - Saison (moins présent en hiver) ■ Moment de la journée (pic d'intensité entre 11 h et 16 h) ■ Absorbé par l'épiderme ■ Causent la majorité des coups de soleil
UVA (320-400 nm)	■ 20 fois plus présents que les UVB à midi ■ Présence constante durant la journée ■ Traverse le verre ■ Absorbé par le derme ■ Présence à 95 % dans les lits de salon de bronzage

Les lunettes de soleil jouent aussi un rôle capital dans la prévention des dommages aux différentes structures de l'œil, de même qu'aux paupières et à la région périorbitaire. Ainsi, la lentille idéale devrait bloquer le passage des rayons UV sans limiter la transmission de la lumière visible (à l'inverse, une lentille foncée sans filtre UV cause une dilatation de la pupille qui augmente l'entrée des rayons UV). De plus, la lunette se doit de couvrir toutes les régions exposées, car il faut se rappeler que sur la neige et le sable ou dans l'eau, les rayons peuvent être reflétés dans tous les sens^{3,6}.

Topique

Il est possible de diviser les ingrédients qui composent les écrans solaires topiques en deux groupes : inorganique (ou physique) et organique (ou chimique). Leurs caractéristiques sont résumées au **tableau II**.

Les filtres inorganiques

Au Canada, il existe deux filtres inorganiques approuvés par Santé Canada : le dioxyde de titane (TiO₂) et l'oxyde de zinc (ZnO)^{2,7}. Ils agissent de la même façon, à savoir en réfléchissant, diffusant et absorbant le rayonnement UV^{3,9,10}. Leur spectre d'action est large, protégeant grandement contre les rayons UVA et UVB^{1-3,6,10}. De plus, ils sont photostables, bien tolérés, et offrent une protection dès l'application³. Antérieurement, ces produits étaient peu acceptés par les patients puisqu'ils s'étendaient mal, produisaient une coloration blanche/bleue de la peau et étaient comédogènes. Or, des progrès industriels importants ont permis de réduire la taille des particules, améliorant l'acceptabilité des produits en contenant et, du même coup, leur efficacité (des particules plus petites augmentent la surface totale pouvant bloquer les rayons UV)^{1,3,6}. Malheureusement, comme nous le verrons plus loin, ces progrès ne sont pas venus sans critique.

Les filtres organiques

Les filtres organiques, par leur structure aromatique, agissent en absorbant les rayons UV. Ceux-ci passent alors de leur état « de repos » à l'état « excité ». Par la suite, ils peuvent revenir à leur état initial de trois façons : par vibration, par fluorescence (émission d'un photon) ou par une dégradation du filtre⁹. Contrairement aux filtres inorganiques, les filtres organiques ont une couverture limitée contre le rayonnement UV, plusieurs ne couvrant que les rayons UVB (p. ex., homosalate), d'autres, que les UVA (p. ex., avobenzon), et quelques-uns couvrant les deux (p. ex., oxybenzone). De plus, ils ont une photostabilité variable, nécessitant parfois l'ajout d'un deuxième ingrédient afin de prolonger leur durée de vie^{3,11}. Enfin, certains d'entre eux ont été asso-

ciés à l'apparition de dermatite de contact et même de photoallergie^{1-3,6}.

Autres types de protection

Les antioxydants

Bien que l'on insiste surtout sur la protection durant l'exposition au soleil, on commence à se pencher sur une protection utile après une telle exposition. En effet, lorsqu'ils ne sont pas bloqués, les rayons UV absorbés entraînent la production de radicaux oxygénés libres. Avec le temps, ces radicaux endommagent l'ADN, les membranes lipidiques des cellules et différentes protéines^{3,6}. Ces radicaux pourraient être neutralisés par un apport en antioxydants oraux ou topiques. Cependant, bien que de nombreuses études animales ou *in vitro* soient disponibles, elles ne permettent pas d'en justifier l'utilisation chez l'humain jusqu'à présent³.

Les autobronzants

Les autobronzants contiennent un ingrédient appelé « dihydroxyacétone » (DHA). Cette substance donne un teint rouge/brun à la peau en se liant à différents acides aminés. Cependant, ces produits ne stimulent aucune-ment la production de mélanine et, par conséquent, ne confèrent aucune protection contre les rayons UV^{2,20}.

Protection solaire : mode d'emploi

Mesures non pharmacologiques

Rester à l'intérieur est la protection ultime, mais peu de patients sont fidèles au traitement ! Par conséquent, s'habiller adéquatement et moduler ses activités en fonction du moment de la journée offrent une protection efficace^{1,2}.

Les écrans solaires

La crème solaire idéale devrait contenir un filtre à large spectre contre les rayons UVA, soit l'avobenzon, et son stabilisateur (octocrylène, octisalate, Mexoryl ou Tinisorb), ce qui permet en même temps une bonne couverture contre les UVB. L'ajout d'un filtre inorganique n'est pas à négliger, puisque celui-ci confère une protection très étendue, rapide et stable. Par conséquent, des écrans solaires tels que Ombrelle (Extrême ou Sport) et Anthelios XL, de La Roche-Posay, sont de bons choix. Notons que l'oxybenzone, compte tenu du nombre croissant de données négatives à son sujet, serait à éviter (ex. : Banana Boat, Coppertone, Hawaiian Tropic)^{1,3,6}.

Les écrans solaires sont disponibles sous plusieurs formes : lotion, crème, vaporisateur, etc. Par conséquent, le choix de la forme aura un impact sur l'acceptabilité du produit. Par exemple, chez les patients présentant une forte pilosité, un écran plus fluide (p. ex., vaporisateur) permettra une meilleure application. Aussi, sur les peaux à tendance acnéique, un

produit non comédogène est à favoriser. Par ailleurs, chez les personnes à la peau très sensible (xérodermie importante, rosacée, etc.), les lotions contenant de l'alcool devraient être évitées. Aussi, chez les baigneurs ou les personnes faisant de l'exercice physique, un écran solaire résistant à l'eau ou un écran hydrofuge permettront une exposition continue à l'eau de 40 et 80 minutes respectivement, sans perdre leur protection.

Pour être efficaces, les écrans solaires doivent être appliqués 30 minutes avant l'exposition au soleil. De plus, une seconde application environ 20 minutes après l'exposition maximisera cette efficacité^{1,8}. Afin de maintenir leur protection, ils doivent être appliqués toutes les deux heures ou après la baignade ou une transpiration importante⁸. En ce qui concerne la quantité à utiliser, bien des gens n'en mettent pas suffisamment. Une question simple est de leur demander combien de temps a duré leur dernière bouteille de crème solaire. Idéalement, la répartition devrait être comme suit : 5 mL pour le dos, le torse et chacune des jambes, 2,5 mL pour le cou, la tête et chaque bras, soit un total de 30 mL par application pour un adulte^{1,2}. Toutefois, le FPS d'un écran solaire peut être diminué de 50 % à 80 % par rapport à ce qui est inscrit sur la bouteille, en raison d'une application non uniforme et en quantité insuffisante¹². Enfin, il est important de rappeler aux patients qu'il leur faut vérifier la date d'expiration.

Quant aux lèvres, elles contiennent peu de mélanine. Il est donc primordial d'assurer leur protection avec un baume à lèvres d'un FPS d'au moins 30.

Populations spéciales

Enfants

Vers l'âge de 19 ans, le corps humain a déjà été exposé à plus de la moitié des rayons UV qu'il recevra durant sa vie entière. De plus, ce sont les coups de soleil survenus durant l'enfance qui causent le type de cancer le plus agressif, soit le mélanome malin¹³. La peau des enfants de moins de six mois est différente de celle des adultes compte tenu de l'immaturité du métabolisme ainsi que du système d'excrétion. Puisque quelques cas de toxicité survenus à la suite de l'absorption cutanée de filtre solaire ont été rapportés chez cette population, l'application de ces produits n'est pas recommandée^{1,13}. Pour ce qui est des enfants plus âgés, peu de données sont disponibles quant à l'absorption percutanée d'écrans solaires. Grâce à la protection par les vêtements, il ne reste que quelques zones à protéger à l'aide de ces produits, ce qui représente peu de risques de toxicité¹³. Enfin, les ingrédients à privilégier chez cette population sont les filtres inorganiques,

Tableau II
Filtres utilisés dans les écrans solaires^{1,2,3,6,7,9,10,11}

Nom commercial	Synonymes connus	Exemples commerciaux	Couverture	Commentaires
Filtre organique				
Avobenzène	Parsol 1789	Ombrelle extrême, Anthelios XL	UVA	- Filtre UVA le plus puissant et le plus utilisé. - Très instable (50 %-90 % dégradé après une heure d'exposition), stabilisé par un autre filtre (octocrylène, octisalate, Tinosorb M/S, Mexoryl SX). - Ne doit pas être associé à l'octinoxate (inactivation réciproque).
Ensulizole	Parsol HS	Neutrogena Healthy Defense	UVB	Hydrosoluble, utilisé pour alléger les préparations.
Enzacamène	Parsol 5000, Benzilidène camphre de 4-méthyle	Lotion solaire FPS 30 générique	UVB	Effets endocriniens <i>in vitro</i> rapportés chez l'animal (effets œstrogéniques et hypothyroïdiens), mais pas chez l'humain.
Homosalate	Salicylate d'homomenthyle	Ombrelle, Neutrogena Ultra Sheer	UVB	- Résistant à l'eau - Faible potentiel irritant.
Meradimate	Anthranilate de menthyle	Marcelle, Blistex	UVA courts	Faible couverture UVA, utilisé en association.
Octinoxate	Parsol MCX, Méthoxycinnamate d'octyl	Banana Boat, Roc Soleil Protexion	UVB	- Filtre UVB puissant, le plus utilisé en Amérique du Nord. - Adhère peu à la peau (maintenu en place par le véhicule utilisé). - Ne doit pas être associé à l'avobenzène (inactivation réciproque). - Effets œstrogéniques <i>in vitro</i> rapportés chez l'animal, mais pas chez l'humain.
Octisalate	Salicylate d'octyl	Ombrelle, Aveeno	UVB	- Voir Homosalate. - Souvent utilisé comme solvant pour les autres filtres.
Octocrylène	Parsol 340	Ombrelle, Anthelios XL, Coppertone	UVB, UVA courts	- Meilleur stabilisateur pour l'avobenzène disponible. - Très bon profil d'innocuité. - Adhère peu à la peau (maintenu en place par le véhicule utilisé).
Oxybenzone	Benzophénone-3	Banana Boat, Coppertone, Hawaiian Tropic	UVB, UVA courts	- Plusieurs cas de dermatite de contact et de photoallergie rapportés. - Instable, peut favoriser la formation de radicaux libres. - Absorption systémique possible (jusqu'à 10 % de la dose). - En Europe, sa présence doit être mentionnée sur les emballages. - Effets œstrogéniques <i>in vitro</i> rapportés chez l'animal, mais pas chez l'humain.
Mexoryl SX	Ecamsule	Ombrelle, Anthelios XL	UVA	- Photostable, résistant à l'eau. - Protection accrue lorsque associé au Mexoryl XL.
Mexoryl XL	Drométrizole trisiloxane	Ombrelle, Anthelios XL	UVB, UVA	- Couvre les rayons UV sur un large spectre. - Protection accrue lorsque associé au Mexoryl SX.
PABA	Acide para-aminobenzoïque	—————	UVB	- Antérieurement, c'était le filtre UVB le plus utilisé. N'est plus utilisé. - Potentiel photoallergique élevé.
Padimate-O	PABA d'octyle diméthyle, O-PABA	Banana Boat, Neostata HQ	UVB	Potentiel photoallergique, mais moindre que pour le PABA.
Sulisobenzène	Benzophénone-4	HydrAction	UVB, UVA courts	Voir oxybenzone.
Tinosorb M	Bisotrizole	Roc Soleil Protexion	UVB, UVA	- Filtre possédant les propriétés des filtres organiques et inorganiques. - Protection accrue lorsque associé au Tinosorb S.
Tinosorb S	Bémotrizinol, Anisotriazine	Roc Soleil Protexion	UVB, UVA	- Très photostable. - Protection accrue lorsque associé au Tinosorb M.
Filtre inorganique				
Dioxyde de titane	TiO ₂	Ombrelle, Anthelios XL	UVB, UVA	- Ils offrent une très bonne protection contre les rayons UV. - La micronisation des particules aide à améliorer l'acceptabilité par les patients. - Photostable, peu allergisant ou irritant.
Oxyde de zinc	ZnO	Neutrogena, Zincofax	UVB, UVA	

Tableau III
Quelques médicaments photosensibilisants et leur(s) réaction(s) associée(s)^{4,16}

Médicaments photosensibilisants		Photoallergie	Phototoxicité
Classe			
Antibiotiques ^a	Fluoroquinolones		✓
	Sulfonamides		✓
	Tétracyclines		✓
Antihistaminiques	Cyproheptadine	✓	✓
	Diphenhydramine	✓	✓
	Hydroxyzine		✓
Antifongiques	Itraconazole	✓	✓
	Voriconazole		✓
Antiarythmiques	Amiodarone		✓
	Diltiazem		✓
Diurétiques	Furosémide		✓
	Hydrochlorothiazide	✓	✓
Hypoglycémisants	Sulfonylurées	✓	
Neuroleptiques	Phénothiazines	✓	✓
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Célécoxib	✓	
	Ibuprofène		✓
	Kétoprofène	✓	✓
	Naproxène		✓
Rétinoïdes	Acitrétine		✓
	Isotrétinoïne		✓
Écran solaires	Benzophénones	✓	
	PABA	✓	✓

^aLes antibiotiques topiques sont photoallergènes, tandis que les antibiotiques systémiques sont phototoxiques.

tels que l'oxyde de zinc¹⁴. Ajoutons à cela que les écrans solaires contenant une base d'alcool sont à éviter chez les enfants en raison du risque d'irritation cutanée¹⁵.

Femmes enceintes

Les femmes enceintes doivent éviter l'exposition au soleil sans protection étant donné qu'elles sont plus sujettes à l'apparition de chloasma (« masque de grossesse »). Par conséquent, elles doivent favoriser les mesures non pharmacologiques ou utiliser un écran solaire à large spectre⁵.

Médicaments photosensibilisants

La prise de certains médicaments peut engendrer une réaction de photosensibilité aux rayons UV (200-400 nm), plus particulièrement les rayons UVA, ou à la lumière visible (400-800 nm)^{4,16}. La photosensibilité comporte deux catégories : photoallergie et phototoxicité. Les médicaments y étant associés sont résumés au **tableau III**.

La photoallergie médicamenteuse est une réaction rare médiée par le système immunitaire. Cette réaction n'est pas liée à la dose et nécessite une première exposition au médicament sensibilisant. Une photoallergie se présente sous forme d'urticaire, de lésions eczémateuses ou de papules qui apparaissent

généralement tardivement (après 24 à 48 heures). Les rougeurs sont plus prononcées dans les régions exposées au soleil, mais elles peuvent être présentes dans des régions non exposées. Une sensibilité croisée est possible pour certains médicaments dont la structure chimique est apparentée^{1,16}.

Quant à la phototoxicité, elle induit un dommage direct aux cellules par la formation de métabolites, ceux-ci provenant de la dégradation du principe actif par les rayons UV. Cette réaction peut se manifester après la première exposition au médicament. L'intensité d'une réaction de phototoxicité dépend de la dose et de la pharmacocinétique du médicament, de la quantité et du spectre des rayons absorbés, ainsi que des caractéristiques de la peau, telles que l'humidité et la quantité de mélanine¹⁶. Ces réactions de phototoxicité sont caractérisées par une apparition rapide (de quelques minutes à quelques heures) d'un érythème ressemblant à un coup de soleil important, présent uniquement dans les régions exposées. Contrairement à la photoallergie, il n'y a pas de réaction de sensibilité croisée entre certains médicaments. Ajoutons à cela que certains médicaments (amiodarone) peuvent causer une coloration grisâtre de la peau à la suite d'une exposition au soleil⁴.

Lorsqu'un patient utilise un médicament photosensibilisant, il faut lui mentionner qu'il doit respecter les mesures non pharmacologiques, c'est-à-dire éviter l'exposition directe au soleil et choisir un écran solaire à large spectre avec un FPS d'au moins 30.

Prévention secondaire de cancer cutané

Pour ce qui est de la population ayant déjà eu un cancer de la peau, les données sont rares quant au FPS à privilégier. Toutefois, tel que mentionné au préalable, plusieurs patients semblent utiliser les filtres solaires de façon non optimale. Ainsi, il peut être approprié de conseiller un écran solaire à FPS 60 afin de viser une bonne protection solaire, malgré une moins bonne application du produit.

Interaction médicamenteuse

Pour nous protéger contre les moustiques, par exemple, nous utilisons le diéthyltoluamide (DEET). Plusieurs formulations sont en vente libre et la séquence d'application entraîne des effets différents. Des études montrent que l'application simultanée de DEET et de filtre solaire a non seulement un effet synergique quant à la pénétration cutanée du DEET, mais diminue aussi l'efficacité de la crème solaire¹⁷. En bref, afin de maximiser l'efficacité des deux produits, il faut appliquer l'écran solaire avant de vaporiser le chasse-moustiques sur la peau, et ce, en gardant un intervalle de 30 minutes entre les deux produits.

Controverses

Cancer

Malgré la diminution des cas de cancer liée à l'utilisation d'écrans solaires, certains rapports récents laissent entendre que leur application entraînerait, à l'inverse, la formation de mélanomes. Dans de nombreuses études, plusieurs facteurs, tels que la sensibilité de la peau, la quantité et la fréquence d'application des filtres solaires ne sont pas considérés. Leurs résultats ne permettent donc pas d'établir un lien entre l'utilisation d'un écran solaire et l'apparition d'un mélanome¹⁸.

Vitamine D

Rappelons-nous que plus de 90 % de la vitamine D provient de la production cutanée dérivée de l'exposition au soleil, plus particulièrement des rayons UVB¹⁹. Les éléments démontrant que l'application d'un filtre solaire en dose unique et en milieu contrôlé empêche la synthèse de la vitamine D paraissent plausibles. Par contre, des études de plus grande envergure n'arrivent pas aux mêmes conclusions. Il est difficile de lier l'applica-

Suite à la page 49 ►

► Suite de la page 44

tion d'un écran solaire à une déficience en vitamine D puisque la production de celle-ci est affectée par plusieurs facteurs, rendant les mesures difficiles dans les diverses études. En conclusion, l'utilisation d'un filtre solaire, à l'instar de ce que fait la population présente-

ment, n'entraîne pas de carence en vitamine D¹⁹.

Absorption des filtres inorganiques

La réduction de la taille des filtres inorganiques, quant à elle, soulève la question de la possibilité d'une pénétration sous la peau et des risques qui en découlent. Par contre le

TiO₂ et le ZnO retrouvés dans les crèmes solaires se présentent sous forme de grappes de nanoparticules, ce qui en grandit la taille. Les études ont prouvé que les risques de pénétration, de phototoxicité ou de géophoto-toxicité entraînés par l'utilisation de crème à base de TiO₂ et de ZnO de structure nano sont négligeables²⁰. ■

Références

- Carroll G, Crosby KM. Prevention of sun-induced skin disorders. Dans : Berardi RR. Et coll. Handbook of nonprescription drugs. 15^e éd. Washington : American Pharmacists Association; 2006; 817-35.
- Wright D. Cosmetic Dermatology. Dans : Repchinsky C. et coll. Patient self-care; Helping patients make therapeutic choices. 1^{re} éd. Ottawa : Canadian Pharmacists Association; 2002; 546-72.
- Wang SQ, Balagula Y, Osterwalder U. Photoprotection : A review of the current and future technologies. *Dermatol Ther* 2010; 23: 31-47.
- Dubakiene R, Kupriene M. Scientific problems of photosensitivity. *Medicina (Kaunas)* 2006; 42(8): 619-24.
- McKenzie RL, Aucamp PJ, Bais AF, Björn LO, Ilyas M. Changes in biologically-active ultraviolet radiation reaching the earth's surface. *Photochem Photobiol Sci* 2007; 6 (3): 218-31.
- Gonzalez S, Fernandez-Lorente M, Gilaberte-Calzada Y. The latest on skin photoprotection. *Clin Dermatol* 2008; 26: 614-26.
- Santé Canada. Écrans solaires. 2006. [En ligne. Page consultée le 8 août 2010.] Disponible : www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/applications/licen-prod/monograph/mono_sunprotect_ecransolaire-fra.php
- Association canadienne de dermatologie. 2008. [En ligne. Page consultée le 16 août 2010.] Disponible : www.dermatology.ca/french/index.html
- Shaath NA. Ultraviolet filters. *Photochem Photobiol Sci* 2010; 9: 464-9.
- Couteau C, Alami S, Guitton M, Papis E, Coiffard LJ. Mineral filters in sunscreen products-comparison of the efficacy of zinc oxide and titanium dioxide by in vitro method. *Pharmazie* 2008; 63: 58-60.
- Couteau C, Faure A, Fortin J, Papis E, Coiffard LJ. Study of the photostability of 18 sunscreens in creams by measuring the SPF in vitro. *J Pharm Biomed Anal* 2007; 44 (1): 270-3.
- Schwartz RN, Corporon LJ. Skin cancer. Dans : Dipiro JT. Et coll. Pharmacotherapy : A pathophysiologic approach. 7^e éd. New York : The McGraw-Hill Companies Inc; 2008; 2311-30.
- Berneburg M, Surber C. Children and sun protection. *Br J Dermatol* 2009; 161 Suppl 3: 33-9.
- Lautenschlager S, Wulf HC, Pittelkow MR. Photoprotection. *Lancet* 2007; 370 (9586): 528-37.
- MD Consult. Sunscreens, contraindications/precautions. 2010. [En ligne. Page consultée le 17 août 2010.] Disponible : www.mdconsult.com/das/pharm/body/215525065-2/0/full/3437#crumb
- Vassileva SG, Mateev G, Parish LC. Antimicrobial Photosensitive Reactions. *Arch Intern Med* 1998; 158 (18): 1993-2000.
- Wang T, Gu X. In vitro percutaneous permeation of the repellent DEET and the sunscreen oxybenzone across human skin. *J Pharm Pharm Sci* 2007; 10 (1): 17-25.
- Dennis LK, Freeman LE, VanBeek MJ. Sunscreens use and the risk for melanoma : A quantitative review. *Ann Intern Med* 2003; 139 (12): 966-78.
- Diehl JW, Chiu MW. Effects of ambient sunlight and photoprotection on vitamin D status. *Dermatol Ther* 2010; 23 (1): 48-60.
- Schilling K, Bradford B, Castelli D, Dufour E, Nash JF, Pape W, Schulte S, Tooley I, Bosch J, Schellau F. Human safety review of "nano" titanium dioxide and zinc oxide. *Photochem. Photobiol Sci* 2010; 9 (4): 495-509.

Le Tableau 5 présente les résultats relatifs au paramètre d'évaluation principal combiné et à chacun des événements le composant. CRESTOR a significativement abaissé le risque d'infarctus du myocarde non mortel ($p < 0,0001$), d'AVC non mortel ($p = 0,004$) et d'intervention de revascularisation artérielle ($p = 0,034$). Aucune différence thérapeutique significative sur le plan statistique n'a été notée entre CRESTOR et le placebo pour ce qui est des décès d'origine cardiovasculaire et des hospitalisations en raison d'une angine instable.

Tableau 5 : Nombre de premières apparitions des événements du paramètre d'évaluation principal combiné, selon le groupe de traitement (population en IT)

	CRESTOR N = 8901 n (%)	Placebo N = 8901 n (%)	Réduction du risque relatif ¹ (IC à 95 %)	Réduction du risque absolu (%)	NPT pendant 1,9 an
PRINCIPAL PARAMÈTRE (combiné)	142 (1,6)	252 (2,83)	44 % (31, 54)	1,23	81
ÉVÉNEMENTS COMPOSANT LE PARAMÈTRE PRINCIPAL					
Décès d'origine CV*	29 (0,33)	37 (0,42)	22 % (27, 52)	0,09	1112
AVC non mortel	30 (0,34)	57 (0,64)	48 % (18, 66)	0,30	329
IM non mortel	21 (0,24)	61 (0,69)	66 % (44, 79)	0,45	222
Angine instable	15 (0,17)	27 (0,30)	45 % (4, 71)	0,13	741
Revascularisation artérielle	47 (0,53)	70 (0,79)	33 % (3, 54)	0,26	387

* Les décès d'origine CV désignent les IM mortels, les AVC mortels, les morts subites et les autres décès dont la cause a été jugée CV.

¹ Les nombres négatifs traduisent une élévation du risque.
AVC = accident vasculaire cérébral; CV = cardiovasculaire; IC = intervalle de confiance; IM = infarctus du myocarde; IT = intention de traiter; NPT = nombre de patients à traiter.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE : Il n'y a pas de traitement spécifique du surdosage. En cas de surdosage, un traitement symptomatique s'impose ainsi que le maintien des fonctions vitales, au besoin. L'hémodialyse n'améliore pas l'élimination de la rosuvastatine de façon appréciable.

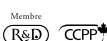
Pour obtenir de l'aide si vous soupçonnez un surdosage, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Monographie fournie sur demande.

CRESTOR® est une marque de commerce du groupe AstraZeneca, sous licence de Shionogi & Co Ltd, Osaka, Japon.
Le logo d'AstraZeneca est une marque de commerce du groupe AstraZeneca. © AstraZeneca 2010



AstraZeneca Canada Inc.
1004 Middlegate Road
Mississauga, Ontario L4Y 1M4
www.astrazeneca.ca



QUESTIONS DE FORMATION CONTINUE

13) Lequel de ces énoncés est vrai ?

- L'humidité n'affecte pas l'efficacité protectrice des vêtements.
- Les filtres inorganiques prennent environ 30 minutes avant d'être efficaces.
- L'utilisation d'octinoxate dans un écran solaire permet d'augmenter l'efficacité de l'avobenzène.
- L'utilisation de dihydroxyacétone entraîne une coloration de la peau qui assure une protection solaire efficace.
- Idéalement, la quantité de crème solaire à utiliser par application devrait être de 30 mL, soit deux cuillères à soupe.

14) Lequel de ces énoncés est vrai ?

- Les rayons UVB peuvent traverser le verre, contrairement aux rayons UVA.
- Afin de maximiser l'efficacité des deux produits et d'en diminuer le risque d'effets indésirables, le DEET doit être appliqué après l'écran solaire.
- Un écran solaire avec FPS 30 assure une protection efficace contre les rayons UVA et UVB.
- Une réaction médicamenteuse phototoxique peut se produire dans des régions non exposées au soleil.
- Tels qu'utilisés, les écrans solaires peuvent induire une déficience en vitamine D.

**Veillez reporter vos réponses
dans le formulaire de la page 66 ►**

Tirés du portail ProfessionSanté, retrouvez ci-dessous des extraits de blogues parmi les plus lus des dernières semaines.

Pharmacien en devenir L'homéopathe



Nicolas Dugré,
étudiant au Pharm.
D. à l'Université de
Montréal

«Des centaines d'études ont été faites sur l'homéopathie dans les dernières années et le constat est habituellement bien simple : ça ne fonctionne pas mieux que le placebo.

De toute façon, quand on sait que l'oscilloccinum est fabriqué avec du foie et du cœur de canard dilués à quantités infiniment petites, a-t-on

vraiment besoin d'une étude pour nous dire que c'est n'importe quoi ?

Mais la vraie question, c'est de savoir ce qu'on en fait ! Je pense qu'il y a plusieurs approches utilisées présentement dans les pharmacies un peu partout au Québec.

Pour ma part, je crois que les pharmaciens devraient se faire un devoir d'informer les patients sur l'homéopathie. Ne nous contentons pas de répondre aux gens lorsqu'ils posent des questions, prenons les devants ! »

Quelques commentaires reçus...

- ▶ « Je suis d'accord. Ce n'est pas parce que Mme Tremblay vous dit qu'elle a été soulagée que c'est vraiment le produit homéopatique qui en est la cause. Soyons un peu plus critique ! »
- ▶ « Le problème de l'homéopathie c'est que ça se rapproche beaucoup plus d'une croyance (quasi-religieuse) que d'une science. Les études ne sont pas concluantes (à ce que je sache), mais ce n'est pas ça qui va défaire ces croyances. »
- ▶ « L'homéopathie est une fraude monumentale à laquelle les pharmaciens participent les yeux fermés. »
- ▶ « Il faut respecter les croyances des patients et jongler avec celles-ci afin d'optimiser leur traitement ou leur absence de traitement. »

Pharmacienne indigne ! «Mademoiselle, vous avez fait une erreur... »



**Hélène M.
Blanchette**

«Lorsque je m'arrête un instant à réfléchir aux gestes que je pose chaque jour dans le cadre de mon travail, j'ai parfois envie de m'enfuir en courant. Les médicaments que je sers et qui sont essentiels au bien-être des patients pour qui ils sont prescrits peuvent devenir, en une fraction de seconde, de dangereux poisons.

Sur la prescription de Monsieur F., est-ce que j'ai bien lu hydromorphone 10 mg/ml et pas morphine ? Est-ce que Dr B. a réellement voulu diminuer la dose d'antihypertenseur ?

J'attends donc avec impatience l'adoption de la norme pour la délégation de la vérification contenant-contenu. J'y crois intensément.

Mon esprit sera libéré d'un aspect technique de ma charge, ce qui me permettra de mettre mon énergie là où mon expertise servira le mieux mon patient : à l'étude de son dossier, à l'analyse que j'en ferai, aux démarches pour joindre un médecin, une infirmière, un laboratoire, etc. »

Quelques commentaires reçus...

- ▶ « Effectivement, si les techniciennes pouvaient vérifier les dispills (et je crois réellement qu'elles en sont capable si formées adéquatement), le pharmacien pourrait se consacrer à des tâches où son bagage professionnel est plus utile ! »
- ▶ « Permettez-moi de rester un peu pessimiste. En officine, une grande majorité des ATP ne réalisent pas vraiment l'ampleur de ce qu'ils font. Je rapporte ce que j'ai malheureusement vu... »
- ▶ « J'ai bien hâte de voir comment seront traitées les premières plaintes qui auront eu lieu dans un milieu où est implantée la délégation de la vérification contenant-contenu. Est-ce que l'Ordre des pharmaciens deviendra moins sévère par rapport aux erreurs de distribution ? »

InteraXions Le vêtement est à la mode !



Marc Parent

«À l'hôpital, un code vestimentaire existe et il est appliqué de façon variable... par celles et ceux qui ne portent pas d'uniforme.

Le débat est-il vraiment de savoir ce qu'on peut imposer ou ne pas imposer à quelqu'un en vertu de la charte des droits et libertés ? Chaque per-

sonne ne devrait-elle pas s'interroger sur les choix qu'elle fait ?

Bien sûr, le vêtement doit nous représenter, mais lorsque nous exerçons comme pharmacien, il exprime en partie notre personnalité comme professionnel. Quelque part, il permet aussi de respecter les attentes et les valeurs de nos patients.

Comme professionnel pharmacien, je crois qu'on peut répondre à nos patients par un libre choix de vêtements appropriés qui exprime notre personnalité ET notre rôle de pharmacien. Les codes vestimentaires imposés tomberont alors d'eux-mêmes. »

Quelques commentaires reçus...

- ▶ « Dans notre société, l'individualisme fait régner en maître le «moi, j'ai le droit». Mais la dame du troisième âge, j'en suis sûr, se sent plus en confiance avec un pharmacien à cravate. »
- ▶ « Il est déconcertant de voir les gens s'attarder aux colifichets et autres artifices vestimentaires coquets plutôt que de se poser la question de la raison d'être du port du sarrau. »
- ▶ « Des études l'ont d'ailleurs démontré, le sarrau met une barrière physique entre le patient et nous, ce qui peut nuire à la relation ! »

Changement important touchant les questions de formation continue

Il est important de prendre note qu'au lieu de répondre à 10 questions, comme cela était le cas auparavant, vous devez dorénavant répondre à toutes les questions de formation continue du formulaire (ou de sa version en ligne) afin que celui-ci soit considéré comme valide.

Programme de formation continue
1200, avenue McGill College,
bureau 800, Montréal (QC) H3B 4G7
Télécopieur : 514 843-2940

QUESTIONS DE FORMATION CONTINUE 2,8 UFC de l'OPQ

Noircir les cases.

- | | |
|---|--|
| 1. A ☐ B ☐ C ☐ D ☐ E ☐ | 8. A ☐ B ☐ C ☐ D ☐ E ☐ |
| 2. A ☐ B ☐ C ☐ D ☐ E ☐ | 9. A ☐ B ☐ C ☐ D ☐ E ☐ |
| 3. A ☐ B ☐ C ☐ D ☐ E ☐ | 10. A ☐ B ☐ C ☐ D ☐ E ☐ |
| 4. A ☐ B ☐ C ☐ D ☐ E ☐ | 11. A ☐ B ☐ C ☐ D ☐ E ☐ |
| 5. A ☐ B ☐ C ☐ D ☐ E ☐ | 12. A ☐ B ☐ C ☐ D ☐ E ☐ |
| 6. A ☐ B ☐ C ☐ D ☐ E ☐ | 13. A ☐ B ☐ C ☐ D ☐ E ☐ |
| 7. A ☐ B ☐ C ☐ D ☐ E ☐ | 14. A ☐ B ☐ C ☐ D ☐ E ☐ |

Formulaire de réponses décembre 2010 – janvier 2011

Répondre à **TOUTES**
les questions proposées

**Date limite :
le 15 décembre 2011**

**Veillez noter que les unités
de formation continue sont
dorénavant valides pendant
un an après leur publication
ou mise en ligne.**

Réponses au
questionnaire
de juillet-août 2010

- | | |
|------|-------|
| 1. D | 8. B |
| 2. B | 9. A |
| 3. D | 10. D |
| 4. E | 11. B |
| 5. C | 12. D |
| 6. B | 13. C |
| 7. E | 14. C |

Veillez écrire lisiblement. Les réponses illisibles, ambiguës ou multiples seront rejetées.

N° de permis : Année d'obtention du diplôme :

Nom : Prénom :

Nom de la pharmacie :

Téléphone (bureau) : Télécopieur (bureau) :

Courriel :

Adresse :

Ville : Province : Code postal :

☐ Hôpital ☐ Industrie ☐ Université/enseignement ☐ Gouvernement ☐ Autre – spécifiez :

Propriétaire de pharmacie

- ☐ Indépendant
☐ Chaîne/franchise
☐ Bannière

Salarié en pharmacie communautaire

- ☐ Indépendant ☐ Temps complet
☐ Chaîne/franchise ☐ Temps partiel
☐ Bannière
☐ Remplaçant

☐ Pharmacien membre de l'Ordre des pharmaciens du Nouveau-Brunswick

Veillez nous confirmer que ce contenu vous a été utile en répondant aux questions suivantes :

- | | | | |
|---|---|---|---|
| 1) Après avoir lu ce contenu, pensez-vous être plus en mesure d'offrir des soins pharmaceutiques à vos patients ?
☐ Oui
☐ Non | 2) Ce contenu vous est-il utile dans l'exercice de votre profession ?
☐ Oui
☐ Non | 3) Pourrez-vous mettre en pratique cette information ?
☐ Oui
☐ Non
☐ N.A. | 4) Dans l'ensemble, êtes-vous satisfait(e) de ce contenu ?
☐ Très
☐ Assez
☐ Pas du tout |
|---|---|---|---|

Pour répondre en ligne à cette leçon de formation continue

Si vous êtes déjà inscrit sur ProfessionSante.ca, veuillez cliquer ici :
http://www.professionsante.ca/pharmaciens/formation-continue/fc-en-ligne#frameId=chn_frame&height=1154

Si vous n'êtes pas encore inscrit, vous devez d'abord le faire en cliquant ici : **www.professionsante.ca/**

Une fois votre inscription confirmée et activée, vous pourrez faire votre formation continue en cliquant sur l'onglet « Formation continue », puis sur « FC en ligne ».

Pour toute question, veuillez communiquer avec:

Francine Beauchamp

Formation continue pour Québec Pharmacie et L'actualité pharmaceutique

Fax: **514 843-2182**

Courriel: **francine.beauchamp@rci.rogers.com**

Mayra Ramos

Formation continue de Pharmacy Practice, de Pharmacy Post, des FC de Novopharm, d'autres FC approuvées par le CCEPP, de Teck Talk (anglais) ou Coin Technipharm (français).

Fax: **416 764-3937**

courriel: **mayra.amos@rci.rogers.com**