



Québec
Pharmacie

La référence en formation continue

avril / mai 2015 | vol. 62 | n° 2

Complications obstétricales



Traitement de la
kératose actinique

Comment gérer
l'interaction entre
les IPP et le clopidogrel ?

4 UFC DE L'OPQ

eCortex~~x~~.ca



Éditorial

Quand la colère
rencontre l'espoir



À vos soins

Traitement
de la kératose
actinique



Place aux questions

Comment gérer
l'interaction entre
les IPP et
le clopidogrel ?



Les pages bleues

Complications
obstétricales



À votre service sans ordonnance

Les verrues



QUESTIONS DE



Répondez sur

eCortex





Quand la colère rencontre l'espoir

J'ai eu beaucoup de mal à écrire cet éditorial, et ce, pour deux raisons. La première est que l'actualité dans le milieu pharmaceutique est un tourbillon. Le bâillon annoncé et tant craint est tombé sur le projet de loi 28. La colère est à son summum dans la communauté des pharmaciens. Nous attendons la guillotine, craignant le pire mais espérant le mieux. La deuxième est que mon cœur de pharmacienne se trouve pris dans un tourbillon d'émotions parfois incontrôlables face à l'avenir de notre profession. La pharmacie souffre à cause du manque d'écoute cruel de nos dirigeants.

Les sentiments se bousculent : inquiétude, déni, incompréhension, mais surtout impatience et colère. Colère, ce mot qui vient du mot grec *kholê*, la bile, décrit parfaitement mon état d'âme des dernières semaines, voire des derniers mois. En psychologie, la colère apparaît pour nous envoyer le signal qu'un obstacle s'oppose à notre satisfaction et que nos désirs et nos besoins ne sont pas comblés. C'est tout dire et c'est peu dire à la fois.

En consultant régulièrement les réseaux sociaux et en discutant avec des collègues, j'ai remarqué que notre colère collective cache une frustration devant la méconnaissance – volontaire et involontaire – de notre rôle qu'ont nos dirigeants, ainsi que devant leur manque d'écoute et leur ton hostile. L'action constructive serait une bonne façon de gérer la colère, selon certains spécialistes. Mais comment passer de la colère à l'action ? Je crois qu'il faut s'attaquer à l'obstacle.

Notre obstacle : le manque de connaissance de notre rôle et par le fait même le manque de reconnaissance. « Non, non, Céline, tu te trompes de cible », me diraient plusieurs d'entre vous, qui évoqueraient plutôt le ministre de la Santé. Oui, celui-ci me met hors de moi par ses propos. Oui, je considère la loi 28 comme ignoble et antidémocratique. Mais comment se fait-il que la population soit plutôt silencieuse à ce sujet ? Comment se fait-il que la profession soit bousculée dans les médias sans que personne ne se lève, sauf des pharmaciens et quelques autres professionnels indignés ?

Ils sont de fins stratèges, ces messieurs Barrette, Couillard et Leitão. À mon avis, nous ne gagnerons jamais à long terme sur ce terrain miné, il faut chercher ailleurs les opportunités pour améliorer connaissance et reconnaissance.

J'ai décidé de mettre mes lunettes roses afin de pouvoir persévérer dans la tempête et voir au travers des nuages les opportunités et enfin l'espoir. Voici deux rayons de soleil que j'ai découverts au travers de cette pluie de mauvaises nouvelles.

Tout d'abord, à la suite du passage de l'Ordre des pharmaciens du Québec en commission parlementaire sur le projet de loi 28, à la fin janvier, il a été accepté qu'un pharmacien membre du Comité régional sur les services pharmaceutiques (CRSP) siège au conseil d'administration des Centres intégrés de santé et de services sociaux (CISSS) et des Centres intégrés universitaires de santé et de services sociaux (CIUSSS). Le CRSP, tout comme le Département régional de médecine générale (DRMG), devra faire valoir ses recommandations sur l'organisation territoriale des soins et des services directement auprès des pdg des CISSS/CIUSSS.

L'opportunité est grande. La loi 10 impose en quelque sorte les CRSP. À mon avis, une imposition de la sorte vient avec des moyens, notamment financiers, de faire avancer les choses. Vous ne devriez pas être gênés de « passer go » et de saisir cette opportunité qui met en valeur notre expertise.

Dans la Loi 10, on parle de trajectoire de soins, incluant la trajectoire de soins en services pharmaceutiques, comme l'une des responsabilités des CISSS/CIUSSS sur leur territoire. Je m'inquiète cependant de la possibilité que les enjeux liés aux soins pharmaceutiques offerts par les pharmaciens communautaires soient éclipsés par ceux des pharmaciens hospitaliers. Les CRSP sont boudés par les pharmaciens communautaires dans plusieurs régions du Québec. Entre pharmaciens communautaires et hospitaliers, il va être encore plus primordial de se serrer les coudes. Nous avons une occasion en or d'influencer notre système de santé et par le fait même d'améliorer les connaissances de la communauté médicale au sens large à propos de notre contribution. Un travail de longue haleine qui « paiera beaucoup plus » sur le plan de la reconnaissance professionnelle que d'envoyer des fax (dont l'utilité est questionnable) à tout vent.

Je suis d'avis que les représentants des CRSP au conseil d'administration des CISSS/CIUSSS devraient être des pharmaciens communautaires et, dans la mesure du possible, des pharmaciens salariés. Il ne faut pas laisser passer cette chance de nous faire entendre.

Quant à la Loi 28, longuement débattue dans les médias traditionnels et les médias sociaux, je pense qu'on peut également en tirer une opportunité : celle de mettre fin au maternage et aux services gratuits (surtout ceux qui sont sans valeur clinique) à la

population. C'est déchirant, car cela va à l'encontre de ce que l'on nous a inculqué à l'université.

Qu'il nous en déplaisent comme cliniciens, la pharmacie communautaire est à la fois dispensatrice de soins et entreprise privée. Un double rôle que l'on nous remet sur le nez. Chose certaine, nous sommes contraints par le gouvernement de mettre fin à la pratique telle qu'on la connaît.

Je suis très consciente qu'il y aura des baisses de salaires, des pertes d'emploi et des fermetures de pharmacies, mais j'espère de tout cœur que nous aurons le courage, comme profession, de nous arrêter, à l'échelle de chaque pharmacie, à l'échelle locale (territoriale selon la Loi 10) et provinciale, pour se dire qu'il faut faire les choses autrement afin de maintenir les conditions de travail et les services à la population. Je vous encourage aussi à vous inscrire à l'Association professionnelle des pharmaciens salariés du Québec (<http://appsq.org/>).

La profession a subi un énorme contre-coup lorsque la loi 28 a été votée sous le bâillon le 20 avril dernier, mais nous devons rebondir ! ■

**Vous travaillez
avec la meilleure équipe ?**

Faites-le nous savoir !

Tous les détails sur
www.professionsante.ca/microsites/prixCoeurEtAction



Texte rédigé par **Cynthia Kachmar**, Pharm. D., pharmacie Maher Bitar
et Valérie Savoie Rosay, et **Odile Terzibachi**, B. Pharm., pharmacie Jihad Kahwati

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

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

Texte original soumis le 15 décembre 2014.

Texte final remis le 23 février 2015.

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

Responsables de cette chronique :

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

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

Traitement de la kératose actinique

Objectifs d'apprentissage

1. **Comparer les traitements topiques de la kératose actinique
en matière d'efficacité et d'innocuité.**
2. **Prendre en charge un patient ne tolérant pas un traitement
topique donné.**

Discussion

L'irritation cutanée (brûlure, rougeur) est un effet fréquemment rapporté par les patients qui emploient le 5-FU topique. Cet effet indésirable est lié au mode d'action du médicament : inflammation, érosion et ulcération des cellules anormales¹. Il est alors important de mentionner au patient qu'il s'agit d'un effet normal et nécessaire au succès thérapeutique. L'application d'une crème à base de corticostéroïde 15 minutes suivant l'application du 5-FU pourrait réduire l'irritation cutanée et ainsi assurer l'adhésion au traitement². Cependant, certains effets indésirables systémiques (fièvre, myalgie) nécessitent la cessation du traitement².

Mme MM, 55 ans, a reçu une ordonnance pour une crème de 5-fluorouracile (5-FU) (Efudex^{MD} 5 %) à appliquer deux fois par jour pendant six semaines, à la suite d'un diagnostic de kératose actinique dont lui a fait part son dermatologue il y a deux semaines. Elle présente trois lésions sur le front à quelques millimètres l'une de l'autre, apparues il y a trois mois. Elle emploie la crème depuis maintenant deux semaines. Elle observe le traitement et applique le produit tel que conseillé par le pharmacien : localement sur la région affectée (indiquée par son dermatologue), deux fois par jour, sur une peau propre et sèche. De plus, elle hydrate son visage avec une crème hypoallergénique (avec FPS 60 le matin) deux fois par jour. Elle se présente aujourd'hui à la pharmacie, rapportant qu'elle ne tolère pas le traitement : elle ressent de fortes sensations de brûlure au site d'application et a remarqué une rougeur qui ne fait qu'augmenter depuis l'instauration du traitement. Elle rapporte également des effets systémiques tels que fièvre et myalgie. Elle a cessé d'appliquer le 5-FU, mais elle ne voit son dermatologue que dans quatre mois. Elle aimerait qu'on communique avec lui pour lui proposer une autre solution de traitement efficace et mieux tolérée. Enfin, elle présente de l'asthme et des allergies saisonnières.

La kératose actinique (KA) est une affection dermatologique due à une exposition prolongée aux rayons ultraviolets du soleil, au fil des années, qui affecte surtout les personnes à la peau claire³. Aujourd'hui, 60 % des Canadiens de plus de 40 ans ont au moins une lésion de kératose actinique³. La KA se présente sous forme de papules, macules ou plaques érythémateuses (2-6 mm) rugueuses au toucher. Les lésions apparaissent souvent sur les régions les plus exposées au soleil à la suite d'une prolifération intraépidermique de kératinocytes atypiques³. Plusieurs autres mécanismes sont responsables de la maladie, dont l'inflammation, le stress oxydatif, l'immunosuppression et la dérégulation de la croissance cellulaire. Le papillomavirus (VPH) a aussi été identifié dans la progression de la maladie¹. Une évaluation histologique permettant de distinguer les lésions de KA des lésions cancéreuses peut être utile⁴. Ces lésions se résorbent spontanément ou demeurent stables dans la plupart des cas. Cependant, elles peuvent (dans 0,25 % à 1 % des cas) se transformer en lésions cancéreuses. En effet, la KA serait le facteur de risque le plus souvent identifié chez les patients qui présentent un carcinome épidermoïde (jusqu'à 82 % des cas)⁴. Ainsi, il est important de traiter ces lésions et d'assurer l'adhésion du patient à son traitement.

Les options de traitement se divisent en deux catégories : le traitement de lésions individuelles ou « lesion specific therapy », tel que la cryothérapie et la chirurgie, et le traitement de régions ou « field-directed therapy », tel que les produits topiques d'ordonnance. Cette deuxième catégorie est utilisée lorsque le dermatologue suspecte une anomalie histologique des tissus entourant les lésions et désire traiter toute une

région au lieu de lésions spécifiques, afin d'éviter l'évolution vers des lésions de kératose actinique ou des lésions cancéreuses^{1,4}. Cet article présente les traitements topiques offerts en pharmacie communautaire. Il existe quatre options de traitement topique, soit le 5-FU, l'imiquimod (Aldara^{MD}, Vyloma^{MD}), le gel de diclofénac (en préparation magistrale, soit 3 % de diclofénac et 2,5 % d'acide hyaluronique) et l'ingénol mébutate (Picato^{MD})^{1,2}.

Il n'existe pas d'études standardisées permettant de comparer rigoureusement l'efficacité de chacun des agents thérapeutiques de la KA. Dans une méta-analyse regroupant 26 essais randomisés, on a tenté de comparer l'efficacité des agents pouvant complètement éradiquer des lésions de KA. Cette analyse a permis d'établir le classement des agents topiques suivants (du plus efficace au moins efficace) : 5-FU, imiquimod, ingénol mébutate, diclofénac (mélange à de l'acide hyaluronique). Toutefois, ce classement d'efficacité relative entre les agents doit être interprété avec

S Mme MM se présente à la pharmacie avec des symptômes intolérables : rougeurs, brûlures sur la peau, fièvre et myalgie. Elle hésite à poursuivre le traitement à la suite de cette intolérance.

O

- Mme MM, 55 ans
- Diagnostiquée comme étant atteinte de kératose actinique depuis deux semaines par son dermatologue
- Crème de 5-FU débutée il y a deux semaines, puis cessée
- Autres rx : Advair^{MD} 125 mcg 2 inh. Bid, Ventolin^{MD} 100 mcg 1-2 inh Q4h prn

A Le 5-FU est la pierre angulaire du traitement de la KA. Cependant, cette option n'est pas tolérée par la patiente. Le traitement doit être interrompu lors de l'apparition d'effets indésirables systémiques pseudogrippaux. Parmi les autres options de traitement disponibles en pharmacie, imiquimod 5 % 2x/semaine pour des cycles de 4 semaines pendant 4 mois est une solution de rechange acceptable. En effet, en matière d'innocuité, ce traitement est mieux toléré que le 5-FU. En ce qui concerne son efficacité, l'imiquimod est plus efficace que le diclofénac et l'ingénol mébutate.

P

- Rédiger une opinion pharmaceutique et suggérer l'Aldara 5 % en application locale deux fois par semaine pour des cycles de 4 semaines pendant 4 mois.
- Exécuter la nouvelle ordonnance en conseillant la patiente sur le mode d'utilisation, le délai avant l'apparition des effets bénéfiques et les effets indésirables (et remettre la fiche-conseil).
- Faire un suivi dans 1 semaine et à chaque renouvellement auprès de la patiente afin d'évaluer sa tolérance et son adhésion au traitement.
- Faire un suivi dans 6 semaines pour évaluer l'efficacité du traitement.
- Suivi médical avec le dermatologue dans 4 mois.

précaution, car les études incluses dans cette méta-analyse présentent une variabilité quant aux paramètres utilisés pour décrire la gravité des symptômes⁵. Les lignes directrices de plusieurs pays font consensus en établissant que le 5-FU est l'agent le plus efficace et constitue la pierre angulaire du traitement des lésions multiples de KA¹.

En ce qui concerne l'innocuité, le 5-FU est plus irritant que le diclofénac et l'imiquimod. À titre comparatif, l'intensité de l'irritation secondaire au 5-FU est évaluée à 4+ par les patients, alors que celle de l'imiquimod varie entre 2 et 4+, et que celle du diclofénac est de 2+⁴. Parmi les options de traitement, le diclofénac semble le mieux toléré^{1,4}. Cependant, après la cessation du traitement, il semble moins efficace que l'imiquimod⁶. En effet, ce dernier permettrait un taux de clairance prolongé en raison de son mécanisme d'action : certaines données probantes laissent croire en effet que les patients développent une mémoire des lymphocytes T qui réduit le risque de rechute^{1,7}. L'imiquimod topique est aussi bien toléré et l'adhésion au traitement est favorable⁷. Quant à l'ingénol mébutate, il peut causer de l'irritation cutanée à la fin du traitement, même s'il s'agit d'un traitement ponctuel de deux ou trois jours. Cette irritation locale peut persister jusqu'à 50 jours à la suite de la cessation du traitement, dans certains cas¹.

En matière de coûts, le 5-FU et le diclofénac (en préparation magistrale) sont moins dispendieux que l'imiquimod et l'ingénol mébutate. Le 5-FU est le seul produit qui soit couvert par la RAMQ.

Acte pharmaceutique facturable

Opinion pharmaceutique, innocuité : substituer médicament par un autre,
DIN : 00999022 ■

Opinion pharmaceutique

Bonjour Docteur,

Lors de la dernière visite de Mme MM à la pharmacie, cette dernière nous a rapporté des effets indésirables liés à l'application de l'Efudex : brûlures et rougeur au site d'application, myalgie et fièvre. Ces effets ont disparu lorsqu'elle a cessé le traitement. Comme des effets indésirables systémiques sont apparus, on doit cesser l'Efudex. Parmi les solutions de rechange, on recherche l'agent le plus efficace, après l'Efudex, et qui serait le mieux toléré. Ainsi, je suggère l'Aldara 5 % en application locale sur les lésions du visage deux fois par semaine, pour des cycles de quatre semaines, pendant quatre mois.

Je ferai le suivi auprès de la patiente pour évaluer l'efficacité, la tolérance et l'adhésion au traitement.

Merci,

La pharmacienne

Références

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

- 1. Dodds A, Chia A, Shumack S. Actinic Keratosis: Rational and management. Dermatol Ther. (Heidelb) 2014; 4: 11-31.**
2. Fleury M, Bibeau C. Quand on a pris un coup de trop... oh soleil ! Soleil ! Le médecin du Québec 2013; 48(8) : 77-80.
3. Canadian skin cancer foundation 2012. Actinic Keratosis (AK). [En ligne, site consulté le 15/12/14.] <http://www.canadianskincancerfoundation.com/actinic-keratosis.html>.
- 4. McGillis ST, Fein H. Topical Treatment Strategies for Non-Melanoma Skin Cancer and Precursor Lesions. Semin Cutan Med Surg. 2004; 23: 174-83.**
5. Jorizzo J. Treatment of Actinic Keratosis. [En ligne, site consulté le 15/12/14.] <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-actinic-keratosis>.
6. Akarsu S, Aktan A, Atahan A, et coll. Comparison of topical 3% diclofenac sodium gel and 5% imiquimod cream for the treatment of actinic keratoses. Clinical and Experimental Dermatology 2011; 36: 479-84.
7. Caperton C, Berman B. Safety, efficacy, and patient acceptability of imiquimod for topical treatment of actinic keratoses. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology 2011; 4: 35-40.



eCortex.ca

Répondez à cette question en vous rendant sur eCortex.

Date limite : 24 mai 2016. Donne 4 UFC.

1. Lequel des énoncés suivants est faux ?

- A** La kératose actinique touche surtout les parties du corps les plus exposées au soleil.
- B** Les lésions de kératose actinique peuvent se transformer en lésions cancéreuses.
- C** Il faut continuer d'appliquer la crème de 5-FU malgré l'apparition d'effets indésirables systémiques.
- D** La préparation magistrale de diclofénac 3 % et d'acide hyaluronique 2,5 % dans une base en gel est généralement bien tolérée.
- E** Les patients développent une mémoire des lymphocytes T qui permet d'expliquer un taux de rechute plus faible avec l'imiquimod.

Texte rédigé par **Mélanie Lauzon**, B. Pharm., Pharmacie Vincent Landry
et Mélina Tsoumis, Laval.

Révisé par Noura A. Shahid, B. Pharm., Pharmacie Noura A. Shahid, tuteur dans les cours
de laboratoire de pratique professionnelle de Pharm. D., Université de Montréal,
et Geneviève Duperron, B. Pharm., Pharmacie Geneviève Duperron, Blainville.

*L'auteure et les réviseuses scientifiques ne déclarent aucun conflit d'intérêts
lié à la rédaction de cet article.*

Texte original soumis le 2 juillet 2014.

Texte final remis le 31 juillet 2014.

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

Responsable de cette chronique :

 **Noura A. Shahid, B. Pharm.**

Comment gérer l'interaction entre les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et le clopidogrel (Plavix) ?

Objectifs d'apprentissage

1. **Comprendre le mécanisme d'action principal tel qu'indiqué dans
la littérature médicale, expliquant l'interaction entre le clopidogrel
et les IPP;**
2. **Comprendre l'impact clinique de cette interaction et acquérir
les connaissances pour en assurer la gestion.**

Le clopidogrel est un promédicament, c'est-à-dire qu'il doit subir une transformation
par les enzymes du foie pour atteindre sa forme active^{1-5,7}. Le cytochrome P450-2C19
(CYP2C19) est l'enzyme hépatique principalement impliquée dans l'activation du



Présentation de la patiente 1/2

Mme C.M., 75 ans, prend les médicaments suivants : rosuvastatine 20 mg die, amlodipine 5 mg die et oméprazole 20 mg die. Tout récemment, elle a ressenti un serrement au niveau thoracique associé à un essoufflement. Inquiète, elle s'est rendue dans un centre hospitalier. Un infarctus du myocarde a été diagnostiqué (syndrome coronarien aigu [SCA]). Aujourd'hui, elle se présente à votre pharmacie avec l'ordonnance suivante : clopidogrel 75 mg die en association avec Asaphen 80 mg die, en raison d'un SCA et d'une intervention percutanée avec pose d'une endoprothèse. Quelle intervention suggérez-vous en fonction de son dossier pharmacologique ?

clopidogrel¹⁻⁷. Le métabolite actif inhibe la liaison de l'adénosine diphosphate (ADP) à son récepteur plaquettaire, empêchant ainsi l'agrégation plaquettaire^{1,2}. Étant donné que l'agrégation et l'activité plaquettaire sont impliquées dans la physiopathologie des événements athérothrombotiques, il est clairement bénéfique d'administrer des antiagrégants plaquettaires à titre préventif^{1,2,5}. Étant donné également que les mécanismes d'action de l'aspirine et du clopidogrel sont différents, il est fréquent d'administrer du clopidogrel en association avec de l'aspirine afin de réduire les risques d'événements cardiaques à la suite d'une hospitalisation associée à un syndrome coronarien aigu, par exemple¹. Afin de diminuer le risque de saignements gastro-intestinaux lié à cette association, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont fréquemment prescrits^{2-4,6,7}.

Mécanisme d'action de l'interaction IPP-clopidogrel

Des études suggèrent que les IPP pourraient diminuer l'effet antiplaquettaire du clopidogrel, augmentant ainsi le risque d'événements cardiovasculaires²⁻⁷. Quelques mécanismes permettent d'expliquer l'atténuation des bénéfices du clopidogrel par les IPP. Tout d'abord, l'interaction entre le clopidogrel et les IPP serait associée à une inhibition de la biotransformation hépatique du clopidogrel en sa forme active par les IPP²⁻⁷. En effet, ces deux médicaments partagent la même voie métabolique hépatique, c'est-à-dire l'iso-enzyme du cytochrome P450 (2C19)²⁻⁷. Il en résulte une compétition quant à la voie d'élimination, le clopidogrel étant le substrat et les IPP, les inhibiteurs^{2,6}. Il a aussi été suggéré que l'interaction se traduirait par une diminution de l'absorption du clopidogrel en raison de l'altération du PH gastrique par les IPP^{3,4}. Par contre, ce mécanisme est peu probable, car l'augmentation du PH gastrique par les antihistaminiques de type H2 n'a pas d'impact sur la pharmacocinétique du clopidogrel^{3,4}.



Résolution du cas de la patiente 2/2

L'oméprazole inhibe la biotransformation du clopidogrel en sa forme active au niveau hépatique. Étant donné que l'impact clinique est significatif quant à la diminution de l'efficacité du clopidogrel par l'oméprazole, il est pertinent de réévaluer l'intérêt de l'oméprazole dans le dossier de cette patiente. Au questionnaire, celle-ci mentionne que l'oméprazole a été prescrit antérieurement en raison d'un saignement gastrique. En effet, il serait pertinent d'adresser une opinion au médecin qui a prescrit l'oméprazole afin de lui suggérer de le remplacer par le pantoprazole. Le pantoprazole demeure un choix plus sécuritaire en association avec le clopidogrel.

Les études

La majorité des études pharmacodynamiques montrent clairement une diminution de l'efficacité du clopidogrel par les IPP, plus spécifiquement l'oméprazole, excluant le pantoprazole^{3-5,7}. Ce phénomène serait dû à une plus grande puissance inhibitrice de l'oméprazole pour le CYP2C19, l'enzyme la plus importante dans le métabolisme de l'activation du clopidogrel, contrairement au pantoprazole qui a une faible activité inhibitrice pour cette enzyme⁷.

En effet, il est intéressant de mentionner que des études *in vitro* ont démontré une différence importante quant à l'action inhibitrice du CYP2C19 par les IPP, l'oméprazole et le lansoprazole étant les plus puissants, tandis que le pantoprazole et le rabéprazole sont les plus faibles⁷. Une des études à avoir évalué l'impact de l'activité plaquettaire chez les patients prenant du clopidogrel avec un IPP est l'étude Gilard et collaborateurs^{2,3,4}. Celle-ci a analysé l'index de réactivité plaquettaire (PRI) chez des patients recevant du clopidogrel associé à de l'aspirine, avec ou sans oméprazole². Au jour 7, le PRI était plus élevé dans le groupe oméprazole, indiquant clairement une efficacité plus faible quant à l'effet antiplaquettaire (résultats groupe placebo vs oméprazole au jour 1 : PRI 83,2 %, comparativement à 83,9 % au jour 7 : PRI 39,8 % vs 51,4 %)^{2-4,7}. En effet, plus le PRI est élevé, plus le risque d'avoir un événement thrombotique est important^{2,3,4,7}. Une bonne réponse au clopidogrel serait associée à un PRI de moins de 50 %^{2,3,4}.

Cuisset et collaborateurs ont analysé un PRI un mois après une randomisation au pantoprazole ou à l'oméprazole chez des patients prenant du clopidogrel en association avec de l'aspirine (résultats groupe pantoprazole vs oméprazole : PRI 36 % vs 48 %)⁷. Les résultats indiquent que le pantoprazole n'a aucun impact significatif sur l'efficacité du clopidogrel^{3,4,7}. Afin de déterminer si l'interaction serait un effet de classe ou associée à une puissance quant à l'inhibition du CYP2C19,

un groupe de scientifiques (Angiolillo et collaborateurs) a dirigé quatre études⁷. Les résultats amènent les auteurs à exclure un effet de classe et à conclure que le pantoprazole est un choix plus sécuritaire avec le clopidogrel⁷. Une autre étude, dirigée par Ho et collaborateurs, a évalué le risque de mort et de réhospitalisation chez des patients prenant de façon concomitante du clopidogrel et un IPP, principalement l'oméprazole et le rabéprazole, à la suite d'un SCA^{6,7}. Les résultats ont démontré que le risque de mort et de réhospitalisation pour un SCA récurrent était supérieur chez les patients prenant du clopidogrel avec un IPP^{6,7}.

Conclusion

À la lumière de l'interaction telle que discutée dans cet article, il est clair que l'utilisation systématique d'un IPP associé au clopidogrel afin de prévenir le risque de saignements gastro-intestinaux demeure controversée. En effet, les recommandations quant à l'ajout d'un IPP au clopidogrel se limitent aux patients ayant une indication claire et pertinente, éliminant ainsi l'utilisation en pratique presque systématique^{2,3,6,7}. Par conséquent, les patients ayant des antécédents de saignements gastro-intestinaux et ceux ayant plusieurs facteurs de risque de saignements, tels qu'un âge avancé, l'utilisation concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (par exemple l'aspirine), de stéroïdes ou de warfarine, ainsi qu'une infection à *Helicobacter pylori*, sont des candidats à l'ajout d'un IPP^{3,7}. En effet, les patients à haut risque de saignements devraient recevoir une protection avec un IPP en raison du risque élevé de mortalité associée aux saignements⁷. Si l'utilisation d'un IPP ne peut être exclue, l'oméprazole ne doit pas être un choix de traitement^{3,4,7}. L'utilisation du pantoprazole serait plus prudente étant donné qu'aucune étude clinique n'a démontré une interaction significative avec le clopidogrel, contrairement aux autres IPP^{3,4,5,7}. ■

Références

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

1. Sanofi-Aventis Canada inc. Monographie du clopidogrel (Plavix^{MD}). Laval, Québec; mai 2014. [En ligne. Page consultée le 25 mai 2014.] <http://products.sanofi.ca/fr/plavix.pdf>
2. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et coll. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: The randomized, double blind OCLA (omeprazole clopidogrel aspirin) study. J AM Coll Cardiol. 2005; 51 (3): 256-60.
3. **PL-Detail Document, Proton pump inhibitor and plavix interaction: An update. Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter. June 2013, n° 290613.**

4. PL-Detail Document, Proton pump inhibitor and plavix interaction: Does it exist? Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter. April 2009, n° 250419.
5. Juurlink DN, Gomes T, KO DT, et coll. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. CMAJ 2009; 180: 713-8.
- 6. Ho PM, Maddox TM, Wang L, et coll. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. JAMA 2009; 301: 937-44.**
- 7. Drepper MD, Spahr L et Frossard JL. Clopidogrel and proton pump inhibitors: Where do we stand in 2012? World J Gastroenterol. 2012; 18(18): 2161-71.**



eCortex.ca

Répondez à cette question en vous rendant sur eCortex.

Date limite : 24 mai 2016. Donne 4 UFC.

2. Parmi les énoncés suivants, lequel est vrai ?

- A** Le clopidogrel doit être métabolisé en sa forme active au niveau hépatique pour atteindre son efficacité antiplaquettaire.
- B** L'interaction entre le clopidogrel et les IPP serait principalement liée à une diminution de l'absorption du clopidogrel en raison de l'altération du PH gastrique par les IPP.
- C** L'interaction entre le clopidogrel et les IPP serait principalement liée à une diminution de la biotransformation du clopidogrel en sa forme active par une inhibition de l'isoenzyme CYP2D6 par les IPP.
- D** L'interaction entre le clopidogrel et les IPP est une interaction de classe, car tous les IPP sont impliqués.
- E** Le pantoprazole et l'ésoméprazole sont des inhibiteurs puissants du CYP2C19.

Texte rédigé par **Éliane Gervais**, étudiante en 4^e année de pharmacie, Université Laval.
Révisé par Julie Martineau, B. Pharm., DESS en pharmacie communautaire, Pharmacie J. Martineau, Josée Riberdy, pharmaciennes inc., et Nancy Desmarais, B. Pharm., DESS en pharmacie communautaire, Pharmacie J-F Martel, N. Desmarais et M. Tremblay inc.

L'auteure et les réviseuses scientifiques ne déclarent aucun conflit d'intérêts lié à la rédaction de cet article.

Texte original soumis le 23 décembre 2014.

Texte final soumis le 23 janvier 2015.

Outil de formation sur l'autotraitement et les médicaments en vente libre, cette chronique propose une démarche d'uniformisation de l'approche et du traitement des problèmes de santé pouvant être soulagés ou traités par l'automédication (incluant les nouveaux actes réservés aux pharmaciens autorisés par la Loi 41).

Responsables de cette chronique :

 **Nancy Desmarais, B. Pharm.**

 **Julie Martineau, B. Pharm.**

Les verrues

Objectifs d'apprentissage

1. **Approfondir la physiopathologie et la présentation clinique de ce type d'infection;**
2. **Identifier adéquatement les patients nécessitant une consultation médicale;**
3. **Être à même de conseiller les patients sur les traitements disponibles sans ordonnance et sur les mesures non pharmacologiques.**

Une verrue est une infection commune de la peau et des muqueuses causée par le virus du papillome humain (VPH). On estime qu'environ 7 % à 12 % de la population sera affectée au cours de sa vie^{1,2}. Bien que les verrues puissent survenir à tout âge, les enfants d'âge scolaire et les adolescents sont les plus susceptibles d'en être affectés. En effet, le pic d'incidence est atteint entre 12 et 16 ans, pour décroître par la suite^{1,2,3,4,5,6,7,8}. Toutefois, les enfants d'âge préscolaire sont rarement affectés^{1,6}. Par ailleurs, il n'y aurait pas de différence de prévalence entre les hommes et les femmes^{1,9}.



La mère de Noah, trois ans, se présente à la pharmacie pour avoir vos conseils. Il y a deux jours, elle a remarqué que son fils présentait une excroissance au niveau d'un doigt, ressemblant étrangement à la verrue qu'elle-même a sur la paume de la main. Elle se demande si elle peut utiliser le produit qu'elle a employé la semaine dernière. Ce produit, qu'elle s'était procuré en pharmacie, permet de « geler » les verrues.

Physiopathologie

Le VPH est un virus à ADN dont la classification en différents génotypes repose sur sa séquence d'ADN^{9,10}. Jusqu'à présent, plus de 150 types de VPH ont été identifiés, et on en découvre de nouveaux chaque année^{11,12}. Certains types présentent un tropisme en particulier, c'est-à-dire qu'ils vont induire des lésions à un site anatomique spécifique; ce ne sont donc pas tous les types de VPH qui peuvent causer des verrues cutanées^{1,7,11}. Outre celles-ci, on trouve, parmi les manifestations cliniques du VPH, les verrues génitales (aussi appelées « condylomes ») et certaines néoplasies⁵. Une verrue est une tumeur bénigne causée par l'infection des kératinocytes par le VPH. Cette infection demeure confinée à l'épiderme, plus spécifiquement à sa partie supérieure, la couche cornée (*Stratum corneum*)^{7,12,13}. À la suite de la réplication virale se produisant dans le noyau des kératinocytes, des particules du virus sont libérées à l'intérieur de la couche cornée, ce qui induit la prolifération cellulaire des kératinocytes, causant ainsi une excroissance de l'épiderme^{1,2,7,12,13}. Le virus se transmet par contact direct avec une personne infectée, ayant ou non des manifestations cliniques, par autoinoculation ou indirectement, via des objets ou des surfaces contaminées^{3,9,14}. On croit que le virus peut survivre pendant de longues périodes à l'extérieur de l'hôte en raison d'une couche de protéines résistante à la chaleur⁷. La période d'incubation varie habituellement entre 1 et 12 mois, la moyenne étant de deux à trois mois⁸.

La croissance de la verrue ne peut survenir qu'en présence d'une porte d'entrée. Un bris au niveau de la peau, tel qu'une coupure, ainsi qu'une macération de la peau par une fragilisation de celle-ci augmentent le risque d'infection et rendent ainsi possible la pénétration du virus^{9,10,11}.

Un troisième élément, mis à part le virus et la porte d'entrée, est nécessaire au développement de la verrue, soit la susceptibilité individuelle⁷. En effet, l'infection par le VPH peut se manifester cliniquement par l'apparition de verrues, mais elle peut aussi demeurer latente ou causer une infection subclinique, caractérisée par l'absence de symptômes^{10,12}. C'est la vulnérabilité du système immunitaire de l'individu qui décidera de l'issue clinique. Parfois, la lésion peut évoluer en néoplasie

maligne, particulièrement chez les patients immunosupprimés, ce qui est cependant très rare chez les personnes en bonne santé^{1,9,14}.

Il est à noter qu'une guérison spontanée est observée dans 20 % à 30 % des cas après six mois et dans 65 % des cas après deux ans^{3,8,10,11}. Toutefois, la récurrence des lésions est fréquente¹⁰.

Présentation clinique

Les verrues se présentent sous la forme d'une excroissance de la peau. Différents types, basés sur l'emplacement et l'apparence des lésions, sont présentés dans le **tableau 1**. Certaines propriétés sont communes à tous les types de verrues cutanées. Il s'agit notamment de l'interruption des lignes naturelles de la peau par la lésion. C'est une caractéristique propre aux verrues, qui les différencie des cors et des callosités. De plus, plusieurs types de verrues comportent des projections perpendiculaires à la peau¹². À l'intérieur de ces projections, on trouve des capillaires thrombosés apparaissant sous la forme de points noirs au centre de la lésion¹².

Facteurs de risque

Parmi les conditions pouvant prédisposer à l'apparition des verrues cutanées, mis à part le jeune âge, mentionnons les contacts étroits avec des personnes infectées, la fréquentation d'endroits à risque (douches, piscines) et l'immunosuppression^{2,3,6,8,9,10,11}. En effet, l'apparition de verrues, souvent plus étendues et davantage résistantes au traitement, est plus fréquente chez les patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (sida) ou prenant des immunosuppresseurs^{7,10,12}. Par ailleurs, contrairement à ce que l'on croyait, la dermatite atopique n'augmenterait pas le risque de verrues, bien que cela demeure controversé^{9,12}.

En ce qui concerne les verrues plantaires, les personnes ayant l'habitude de marcher pieds nus ou souffrant de transpiration excessive (comme lors d'activités sportives intenses) présentent un risque plus élevé de contracter ce type de verrues^{2,4,6,13}. La manipulation fréquente de viande, de volaille et de poisson augmente, pour sa part, le risque au niveau des mains, et les personnes qui se rongent les ongles sont plus susceptibles d'avoir des verrues tout autour^{2,4,6,10,11}.

Principe de traitement

Il est important de se rappeler, lors de l'évaluation des options thérapeutiques, que cette affection est bénigne et qu'elle guérit spontanément dans la majorité des cas¹³. L'attente constitue donc une approche valable. La décision de traiter dépend des intentions du patient, de la gêne ou de l'inconfort qu'il ressent, et de la présence de facteurs de risque (immunosuppression)⁷. De plus, le traitement réduit considéra-

blement les risques de propagation. Certains facteurs, tels que le type de verrue, son emplacement, le nombre de lésions, les symptômes associés, l'âge de la personne infectée, son état de santé et la coopération du patient, doivent aussi être pris en considération dans le choix de la thérapie^{7,8,15}. Par contre, la connaissance du sérotype en cause n'influe pas sur le choix du traitement^{4,11}. Enfin, les traitements plus

I Types de verrues^{1,3,4,7,8,9,10,12}

Type	Localisation	Présentation
Communes	Toute la surface du corps, surtout au niveau des mains et des doigts (bris de la peau)	■ Papule ou nodule hyperkératinisé ayant une surface rugueuse ■ De couleur chair ou brun-gris ■ Présence de points noirs au centre ■ 2 à 10 mm de diamètre ■ Seule ou en groupe
Plantaires	Plante des pieds, aux points de pression, et têtes métatarsiennes	■ Lésions hyperkératinisées planes ou surélevées ■ De couleur brune ou grise ■ Surface épaisse et rugueuse ■ Présence de points noirs au centre ■ Peuvent causer de l'inconfort et de la douleur
Planes	Dos de la main, visage, zones de rasage ou grattage	■ Papules légèrement surélevées avec le dessus plat ■ De couleur rose, brun pâle ou jaune pâle ■ Surface lisse ■ Petites lésions de 1 à 5 mm de diamètre ■ Forment souvent une ligne suivant le bris cutané ■ Fréquentes chez les enfants
Filiformes	Visage (près des lèvres, des yeux ou du nez)	■ Excroissances sous la forme de projections allongées ■ De couleur chair
Mosaïques	Idem verrues plantaires	■ Plaques composées d'un groupe de verrues plantaires ■ Plus résistantes que les lésions uniques

agressifs devraient être réservés aux verrues nombreuses, résistantes, larges, situées à des endroits peu apparents¹¹.

Chez les enfants, l'option la plus sécuritaire et la moins douloureuse devrait être privilégiée^{11,16}. Or, puisque le taux de guérison spontanée est plus élevé chez les enfants que chez les adultes, l'attente est tout à fait appropriée^{9,15}. Lorsqu'un traitement est indiqué, l'acide salicylique demeure le traitement de choix chez les enfants de plus de deux ans^{11,16}. La cryothérapie devrait être évitée en raison de la douleur qu'elle peut engendrer¹¹. Les enfants de moins de deux ans qui requièrent un traitement devraient, quant à eux, être adressés à un médecin. Les autres critères de consultation médicale sont présentés au **tableau II**.

Objectifs de traitement

En présence d'une verrue cutanée, l'objectif de traitement principal est d'éradiquer les lésions et de prévenir leur prolifération en évitant tout dommage aux tissus sains et en causant le moins de douleur possible^{3,10,11}. On vise généralement une amélioration de la lésion après une à deux semaines de traitement et une guérison complète en 12 semaines^{3,7,10}. De plus, à l'aide du traitement pharmacologique, on souhaite soulager ou prévenir la douleur pouvant être associée à la verrue³. On veut également prévenir la transmission à d'autres personnes et la propagation par autoinoculation,

II Critères de consultation médicale^{3,7,8,10}

- Absence d'amélioration après deux semaines de traitement
- Persistance de la lésion après 12 semaines de traitement
- Changement au niveau de l'apparence, de la douleur, de la forme ou de la couleur de la lésion
- Patients souffrant de neuropathies, de diabète ou de maladies vasculaires périphériques
- Patients immunosupprimés
- Doute au sujet du diagnostic
- Présence de signes d'infection bactérienne (rougeur, enflure, sécrétion purulente, douleur) ou de saignements
- Verrues au niveau du visage, des ongles ou des organes génitaux
- Verrues planes, filiformes ou en mosaïque
- Lésions nombreuses



Vous lui répondez que ce type de produit ne devrait pas être utilisé chez les enfants de moins de quatre ans. Comme les verrues sont habituellement bénignes et peuvent guérir spontanément, un traitement n'est pas absolument nécessaire. Si Noah semble présenter de l'inconfort associé à sa verrue, elle pourrait appliquer un produit à base d'acide salicylique, efficace, indolore et sécuritaire chez les enfants de plus de deux ans. Vous lui mentionnez aussi que cette affection est contagieuse et lui rappelez les mesures à prendre pour éviter la propagation.

en raison de la contagion importante des verrues^{3,10}. Enfin, on vise la prévention des récurrences puisqu'une personne ayant déjà été infectée est plus susceptible de contracter à nouveau cette infection^{3,8}.

Mesures non pharmacologiques

Afin d'éviter de contracter des verrues, il est primordial d'éviter de marcher pieds nus dans des lieux publics, particulièrement dans les endroits à risque, comme les douches et les piscines^{3,11,17}. En effet, ce sont des lieux de choix pour développer des verrues en raison de la possibilité de macération de la peau et de la présence d'une surface rugueuse pouvant causer un bris cutané et constituer ainsi une porte d'entrée pour le virus^{7,9}. De plus, il faut éviter tout contact direct avec ses propres verrues ou celles des autres, et éviter de se ronger les ongles^{3,11,17,18}. Les zones à risque doivent être gardées au sec, car l'humidité favorise l'apparition des verrues^{3,13}. Il est donc recommandé de changer de souliers et de chaussettes plusieurs fois par jour, de porter des chaussettes en coton et d'utiliser du talc afin d'absorber l'humidité¹³. Il est également conseillé d'éviter de partager des objets personnels qui auraient pu être en contact avec des verrues (serviettes, chaussettes, souliers)^{3,10}.

Par ailleurs, pour diminuer le risque de propagation et d'autoinoculation, il est important de couvrir toute nouvelle verrue d'un pansement, de se laver fréquemment les mains, particulièrement après y avoir touché, et d'éviter d'utiliser des objets ou instruments ayant été en contact avec les lésions (pierre ponce, lime à ongles ou serviette) sur des zones cutanées non infectées^{3,7,11,14,17,18}. Il faut aussi nettoyer avec de l'alcool les articles personnels ayant été en contact direct. Enfin, dans le but de prévenir la propagation du virus, d'éviter tout saignement et de causer de la douleur, il faut éviter de gratter les lésions^{10,18}.

La douleur et l'inconfort associés aux verrues plantaires peuvent être soulagés par l'utilisation de semelles adaptées⁷. Des agents astringents, tels qu'une solution aqueuse de sel d'Epsom ou de vinaigre, peuvent aussi être utilisés afin d'assécher et d'éliminer la verrue¹³.

Traitement

Acide salicylique

L'acide salicylique est un agent kératolytique; il exerce donc son activité en détruisant les cellules de l'épiderme infectées par le virus^{4,8,9,10}. Il entraîne la desquamation de la couche cornée par la dissolution des liens intercellulaires⁸. De plus, l'irritation ainsi causée stimule le système immunitaire pour qu'il combatte le virus^{4,9,10}.

L'acide salicylique constitue le traitement de première intention pour les verrues cutanées^{1,2,4}. D'ailleurs, il est considéré comme le seul médicament en vente libre, efficace et sécuritaire, pour traiter les verrues communes et plantaires^{7,8}. Il entraînerait l'éradication de 73 % des verrues (vs 48 % avec le placebo) après 6 à 12 semaines de traitement^{4,7,10,14}. Il présente de nombreux avantages par rapport aux autres options de traitement, tels que son efficacité, sa disponibilité en vente libre et à un faible coût, ainsi que son profil d'effets secondaires favorable^{4,7}.

Une méta-analyse a démontré de façon significative que l'acide salicylique était supérieur au placebo pour l'éradication des verrues (RR = 1,56, IC 95 %; 1,20 à 2,03)^{2,6}. Elle conclut également qu'il s'agit du traitement bénéficiant d'un maximum de données probantes soutenant son utilisation, même si son efficacité est modeste par rapport au placebo, particulièrement pour les verrues plantaires^{4,6}. Cela pourrait s'expliquer par le taux élevé de guérisons spontanées.

Il existe plusieurs produits en vente libre contenant de l'acide salicylique et dont les concentrations varient entre 17 % et 40 %^{7,13,19}. Le **tableau III** résume les différentes formulations offertes. Les préparations ayant des concentrations plus élevées (40 %) existent sous la forme de disques, de coussinets et de pansements. Elles devraient être réservées aux régions où l'épiderme est plus épais, là où se logent les verrues plantaires^{7,10,11}. En effet, ces verrues sont plus résistantes au traitement que les verrues communes en raison de leur couche de kératine plus importante et de la charge virale plus grande¹³. Les formulations moins concentrées en acide salicylique sont, pour leur part, utilisées chez les enfants et chez l'adulte pour les verrues situées à des endroits où la peau est plus mince^{7,10,11}. Ces produits sont généralement offerts sous forme liquide. Cette présentation pharmaceutique consiste en un collodion produisant un film à la surface de la lésion, favorisant ainsi une meilleure adhérence que l'acide salicylique sous forme d'onguent^{3,9}. Elle est d'ailleurs particulièrement utile pour les verrues communes et multiples^{10,11}. L'acide salicylique est aussi offert en association avec l'acide lactique. Ce principe actif permettrait de diminuer le pH de la formulation, d'augmenter la capacité de rétention d'eau de la peau et de diminuer la cohésion entre les cellules de la couche cornée, ce qui potentialiserait l'effet de l'acide salicylique^{11,20}. Malgré le large éventail de produits offerts sur le marché, les données sont limitées en ce qui concerne la comparaison entre ces

diverses formulations^{4,9}. Toutefois, il semblerait qu'ils soient équivalents en termes de sécurité et d'efficacité³.

Le mode d'application varie selon la forme pharmaceutique utilisée. Toutefois, pour toutes les préparations, il est nécessaire de laver préalablement la zone affectée avec de l'eau et du savon^{3,7,8}. Par la suite, il est recommandé de faire tremper la verrue dans de l'eau chaude pendant 5 à 10 minutes afin d'hydrater la peau et ainsi d'augmenter l'action kératolytique^{2,3,4,8,9,10,11,12}. Le surplus de kératine doit ensuite être

III Produits en vente libre¹⁹

Ingrédients actifs	Produits*
Acide salicylique 17 %	Compound W Gel Freezone liquide (AS 17,6 %) Dr Scholl Clear Away Traitement liquide contre les verrues
Acide salicylique 20 %	Soluver original (liquide) Compound W Liquide
Acide salicylique 27 %	Soluver Plus (liquide)
Acide salicylique 30 %	Compound W Plus (liquide)
Acide salicylique 40 %	Compound W Coussinets en une étape Compound W Coussins plantaires en une étape Compound W Double puissance (pansement) Compound W Pansements en une étape pour enfants Dr Scholl Clear Away Éliminateur de verrues (disque) Dr Scholl Clear Away Éliminateur de verrues plantaires (disque) Dr Scholl Clear Away Éliminateur de verrues en une étape (pansement)
Cantharidine 0,7 %	Canthacur (liquide) Cantharone (liquide)
Diméthyléther et propane (cryothérapie)	Compound W Freeze Off Dr Scholl Freeze away Dr Scholl Freeze away double action Wartner Original Wartner pour enfants Wartner pour verrues plantaires
* Liste non exhaustive	

enlevé en frottant la verrue avec une pierre ponce, du papier émeri ou une lime à ongles^{2,3,4,8,9,12}. Il est primordial de protéger la peau saine avec de la gelée de pétrole ou du vernis à ongles, qu'on vient appliquer autour de la verrue pour prévenir l'irritation pouvant être associée au produit^{3,7,10}.

Pour ce qui est des préparations sous forme de liquide ou de gel, on applique le produit une goutte à la fois jusqu'à ce que toute la verrue soit couverte^{3,7}. Lorsque le produit est complètement sec, la zone affectée doit être couverte d'un pansement^{3,10,12}. Il a été démontré que l'application du pansement augmente l'efficacité en améliorant la pénétration de l'acide salicylique^{10,12}. Cela permet aussi de réduire la transmission du virus^{3,8,14}. Les préparations contenant de l'acide lactique doivent être appliquées une seule fois par jour, contrairement aux produits renfermant uniquement de l'acide salicylique, qui peuvent être utilisés une à deux fois par jour^{3,7}. Avant chaque application subséquente, on doit enlever ce qu'il reste de l'application précédente du produit ainsi que le surplus de kératine, en procédant de la même façon que lors de la première application^{2,3,4,8,9,10,12}. Il est important de nettoyer immédiatement avec de l'eau et du savon toute zone cutanée saine qui aurait pu être en contact avec le produit et de se laver les mains après chaque application^{3,7}.

Lors de l'application des disques ou des pansements, ces derniers doivent être taillés de façon à ne couvrir que la verrue^{3,7,12}. Ils doivent être appliqués pour une durée de 48 heures⁷. Un pansement occlusif devrait être ajouté dans le cas des produits ne portant pas la mention « en une étape »⁷. Lors de l'application subséquente, le surplus de kératine doit être enlevé, tel qu'expliqué précédemment, avant de remettre un autre disque ou pansement^{2,3,4,8,9,12}.

On peut noter une irritation de la région traitée ainsi qu'une légère douleur lors de l'utilisation de produits renfermant de l'acide salicylique^{2,3,4,8,13}. Si cela survient, il est recommandé de cesser temporairement l'application, pour quelques jours seulement, et de revoir la technique d'application^{7,8,10}. En outre, il est possible que le produit endommage la peau saine s'il n'est pas appliqué de façon optimale^{7,8,13}. Il est à noter que les associations avec l'acide lactique sont encore plus irritantes que les préparations d'acide salicylique seul¹².

L'acide salicylique ne devrait pas être utilisé chez les enfants de moins de deux ans, lors d'une hypersensibilité à l'acide salicylique ou en présence de verrues au niveau du visage^{4,8}. On doit aussi faire preuve de prudence chez les personnes présentant une allergie aux salicylates. Il ne devrait être utilisé, en vente libre, que pour les verrues communes et plantaires, en raison de la difficulté à distinguer les autres types de verrues des différentes affections dermatologiques⁷. De plus, il ne devrait pas être recommandé aux personnes diabétiques ou souffrant de neuropathies étant donné leur incapacité à évaluer les dommages pouvant être causés par l'application du produit et leur risque de résistance au traitement^{3,8,11}.

Une amélioration de la lésion devrait être observée après une à deux semaines. Toutefois un traitement d'une durée de 6 à 12 semaines est habituellement nécessaire pour obtenir une guérison complète^{3,7,8,10}. En cas contraire, le patient devrait être dirigé vers son médecin afin d'éliminer d'autres diagnostics ou de recevoir un autre traitement^{3,10}.

Ruban à conduit (*Duct tape*)

Une autre option de traitement, toutefois controversée, consiste à couvrir la verrue d'un ruban à conduit et de le laisser en place pendant six jours et demi. Par la suite, il est retiré pour une durée de 12 heures et le surplus de kératine est enlevé, tel que pour l'acide salicylique^{7,10,14,12}. Puis on recommence un nouveau cycle de sept jours, pour une durée totale de deux mois^{7,14}. Le mécanisme d'action exact demeure inconnu, mais on pense que l'occlusion causerait de la macération et de l'irritation, ce qui stimulerait le système immunitaire, lui permettant de combattre le virus^{6,7}. Cette approche, simple et sécuritaire, avait gagné en popularité depuis qu'une étude (Focht 2002) avait démontré une efficacité supérieure à la cryothérapie et à l'acide salicylique^{4,6,7,11}. Toutefois, une récente méta-analyse, incluant deux nouvelles études, n'a pas réussi à démontrer une différence significative entre le *Duct tape* et le placebo^{4,6,11}. Cependant, il semblerait que le type d'adhésif utilisé influencerait sur l'efficacité du traitement^{6,7}. Or, l'étude Focht avait utilisé du ruban gris, contrairement aux études subséquentes qui ont été réalisées avec du ruban transparent^{6,7}. D'autres études s'avèrent donc nécessaires afin de situer le ruban à conduit dans la thérapie⁷.

Cryothérapie à l'azote liquide

La cryothérapie est une méthode grandement utilisée pour traiter les verrues cutanées. En atteignant des températures de -196 °C, l'azote liquide permet un important refroidissement des tissus affectés, causant ainsi une nécrose tissulaire et une réaction inflammatoire^{9,10}. Cette inflammation provoquerait une réponse du système immunitaire^{7,9,10}. La cryothérapie est appliquée pendant 5 à 30 secondes, à des intervalles de deux à quatre semaines^{6,9,11,12,14}. Son application toutes les trois semaines permettrait d'éliminer 69 % des verrues après 12 semaines de traitement^{9,10}. Cependant, une récente revue Cochrane n'a pas démontré de bénéfices de la cryothérapie par rapport au placebo, en raison d'un haut taux de résolution spontanée^{2,6}. En contrepartie, cette méthode serait aussi efficace que l'acide salicylique, même si les bénéfices observés concernaient les verrues situées sur les mains seulement^{2,6}. De plus, il a été démontré que l'association d'acide salicylique et de cryothérapie était supérieure à l'acide salicylique seul en matière d'efficacité^{4,6}.

Toutefois, il s'agit d'une approche douloureuse entraînant la formation de cloques et pouvant laisser des cicatrices et une hypo ou une hyperpigmentation permanente de la peau (particulièrement chez les personnes ayant la peau foncée)^{2,4,6,9,10,11,12}. Des dommages au niveau des nerfs sont aussi possibles lorsque la thérapie est administrée de façon plus agressive^{4,14}.

Diméthyléther et propane

Une association de diméthyléther et de propane, en vente libre, agit de la même façon que la cryothérapie à l'azote liquide³. Son application sur la zone affectée pendant un maximum de 20 secondes cause un refroidissement de la peau ainsi que la formation d'une cloque sous la verrue^{3,8}. Une desquamation de la zone atteinte se produit 10 à 14 jours après le traitement, laissant découvrir une peau saine^{3,7,8}. Il est possible qu'une seule application ne suffise pas à éliminer la verrue. Une seconde application peut donc avoir lieu 10 jours plus tard, pour un maximum de trois traitements⁷. Cette option ne devrait pas être envisagée chez les enfants de moins de quatre ans. Elle ne devrait pas non plus servir à éliminer les verrues situées sur le visage et dans les endroits où la peau est mince^{7,8}. Par contre, il semble que la température atteinte, soit -57 °C, ne soit pas suffisante pour causer une nécrose tissulaire^{2,3,9,10}. Sa place dans la thérapie demeure donc inconnue³.

Cantharidine

La cantharidine est un agent vésicant, composé d'un extrait d'un type d'insecte nommé « blister beetles »^{1,3,11,21}. Par son activité acantholytique, elle diminue l'adhérence des cellules de l'épiderme entre elles et conduit à l'exfoliation de la verrue^{21,22}. Il en résulte la formation d'une ampoule en 24 à 48 heures ainsi qu'une nécrose épidermique^{1,3,11,15,21,22}. La lésion doit être couverte jusqu'à la formation de l'ampoule, puis le produit doit être enlevé à l'aide d'eau savonneuse^{11,21}. Une guérison de la lésion est habituellement obtenue après sept jours^{21,22}. Ce produit est en vente libre (cantharidine 0,7 %), mais il doit être appliqué par un médecin en raison de sa toxicité^{3,11}. L'application n'est pas douloureuse; toutefois, de l'inconfort et de la douleur, associés à l'ampoule, peuvent être ressentis après l'application^{11,21}. Une revue de la littérature médicale sur la cantharidine semble démontrer son efficacité²¹. Cependant, peu d'études de grande envergure ont été réalisées sur ce produit jusqu'à présent²¹.

Traitements délivrés sur ordonnance

Plusieurs traitements sur ordonnance sont aussi offerts. Jusqu'à présent, les données sur ces traitements étaient limitées et la plupart d'entre eux n'auraient pas démontré d'avantages clairs par rapport à l'acide salicylique ou à la cryothérapie^{6,9}.

Ils pourraient malgré tout être utilisés pour les verrues n'ayant pas répondu aux traitements de première intention, pour certains types de verrues ou pour certaines personnes à risque⁶.

On note, parmi les traitements topiques sur ordonnance, l'imiquimod, le 5-fluorouracil, le formaldéhyde, le glutaraldéhyde, la résine de podophyllum, la trétinoïne, l'acide bichloroacétique et le nitrate d'argent. De plus, il existe deux associations de cantharidine 1 %, d'acide salicylique et de podophylline délivrées sur ordonnance, le Cantharone Plus et le Canthacur PS.

L'utilisation de la cimétidine orale pour le traitement des verrues demeure controversée^{7,11}. Cet antagoniste des récepteurs H2 pourrait avoir des propriétés immunomodulatrices et, ainsi, contribuer à l'élimination des verrues^{7,10,11}. Toutefois, une étude randomisée à double insu n'a pas réussi à démontrer son efficacité par rapport au placebo, comparativement à des études ouvertes suggérant certains bénéfices^{7,10,11,23}. L'administration orale d'acitrétine est aussi possible pour traiter de nombreuses verrues résistantes^{2,10}.

Il a été démontré que l'immunothérapie, consistant à induire une réaction allergique à l'aide de dinitrochlorobenzène, était deux fois plus efficace que le placebo



- Les verrues peuvent guérir d'elles-mêmes, un traitement n'est alors pas toujours nécessaire.
- Afin de ne pas développer de verrues, éviter de marcher pieds nus dans les lieux publics, comme les douches et les piscines, garder les régions à risque (mains et pieds) au sec et éviter de se ronger les ongles.
- Ces lésions sont contagieuses. Par conséquent, on doit les couvrir d'un pansement, se laver fréquemment les mains, éviter de les gratter et nettoyer les objets personnels avec lesquels on a été en contact.
- De 6 à 12 semaines de traitement sont nécessaires pour obtenir une guérison complète. Si la verrue est toujours présente après 12 semaines de traitement, consulter un médecin.
- S'il n'y a aucune amélioration de la lésion après deux semaines de traitement, consulter un médecin.
- Il est important de protéger la peau saine autour de la verrue et de suivre le mode d'application lors de l'utilisation des produits contenant de l'acide salicylique.
- Si la région traitée devient irritée, cesser temporairement l'application. Si cela ne s'améliore pas, consulter un médecin.

pour traiter les verrues^{6,10}. Elle constituerait donc une bonne solution de rechange pour les verrues réfractaires⁶.

L'injection de bléomycine, la thérapie photodynamique, l'électrodessiccation et le curetage, l'injection intralésionnelle d'antigènes (antigène de *Candida*, des oreillons ou de *Trichophyton*), la thérapie au laser et l'injection d'interférons constituent d'autres interventions permettant d'éradiquer les verrues.

Conclusion

Les verrues constituent une affection fréquente pour laquelle les patients demandent fréquemment conseil à leur pharmacien (Voir *Conseils aux patients* ci-contre). Il est alors primordial pour lui de bien connaître cette pathologie afin d'être en mesure de bien orienter les patients ou de suggérer un traitement approprié s'il y a lieu.

Parmi tous les produits disponibles, l'acide salicylique demeure le traitement de première intention pour les verrues cutanées parce qu'il est efficace et sécuritaire. Toutefois, il nécessite une longue durée de traitement. La patience est donc de mise !

Références

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

1. Shenefelt PD. Nongenital Warts. Medscape, mise à jour en septembre 2014. [En ligne.] Page consultée le 18 octobre 2014. <http://emedicine.medscape.com/article/1133317-overview#a0199>
2. Lynch MD, Cliffe J, Morris-Jones R. Clinical Review: Management of cutaneous viral warts. British Medical Journal, mai 2014. BMJ 2014; 348:g3339 doi: 10.1136/bmj.g3339.
3. Mallin A. Plantar Warts. Patient Self-Care: Helping your patients make therapeutic choices. Second Edition. Ottawa : Association des pharmaciens du Canada, 2010: 501-5.
4. Mulhem E et Pinelis S. Treatment of Nongenital Cutaneous Warts. American Family Physician, vol. 84, n° 3, 1^{er} août 2011.
5. Palefsky JM. Epidemiology of human papillomavirus infections. Uptodate, mise à jour en septembre 2014. [En ligne.] Page consultée le 2 octobre 2014. www.uptodate.com
6. **Kwok CS, Gibbs S, Bennett C, Holland R, Abbott R. Topical treatments for cutaneous warts. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 9. Art. No CD001781. Doi: 10.1002/14651858.CD001781.pub3.**
7. **Newton GD, Popovich NG. Warts. Handbook of Nonprescription Drugs: An Interactive Approach to Self-Care. 17th ed. Washington: American Pharmacists Association, 2012: 773-83.**
8. **Covington TR. Warts. Nonprescription Drug Therapy: Guiding Patient Self-Care. 4th ed. Alabama: Facts and Comparisons publishing group, 2005: 329-35.**

9. Sterling JC, Handfield-Jones S, Hudson PM. Guidelines for the management of cutaneous warts. British Association of Dermatologists' Management Guidelines, 1st edition, 2001.
10. Miller PF. Viral Skin Infections: Common and Flat Warts. Patient Self-Care: Helping your patients make therapeutic choices. Second Edition. Ottawa : Association des pharmaciens du Canada, 2010: 674-7.
11. Goldstein BG and AO Goldstein. Cutaneous Warts. UpToDate, mise à jour en avril 2014. [En ligne.] Page consultée le 2 octobre 2014. www.uptodate.com
12. Habif, Thomas P. Warts, Chapter 12: Herpes Simplex and Other Viral Infections. Clinical Dermatology, 5th Edition, 454-90.
13. Covington TR. Plantar Warts. Nonprescription Drug Therapy: Guiding Patient Self-Care. 4e éd. Alabama: Facts and Comparisons publishing group, 2005: 985-9.
14. McLaughlin JS, Shafritz AB. Cutaneous warts. In brief, Journal of Hand Surgery, vol. 36A, février 2011.
15. Benton, Claire. Therapy of Cutaneous Warts. Clinics in Dermatology. New York, Elsevier Science Inc. 1997; 15: 449-55.
16. Boull C, Groth D. Update: Treatment of Cutaneous Viral Warts in Children. Pediatric Dermatology, vol. 28, no 3, 217-29, 2011.
17. Mayo Clinic. Diseases and conditions: Plantar warts. [En ligne.] Page consultée le 4 novembre 2014. <http://www.mayoclinic.org>
18. Mayo Clinic. Diseases and conditions: Common warts. [En ligne.] Page consultée le 4 novembre 2014. <http://www.mayoclinic.org>
19. Association des pharmaciens du Canada. Compendium of Self-Care Products. 2^e éd. Ottawa Association des pharmaciens du Canada, 2010 : 71.
20. Barel AO, Paye M, Maibach HI. Handbook of Cosmetic Science and Technology, Third Edition. Informa Healthcare USA Inc. New York, 2009: 111-2.
21. Torbeck R, Pan M, de Moll E, Levitt J. Cantharidin: A comprehensive review of the clinical literature. Dermatology Online Journal, 20(6), June 2014.
22. Lexicomp. Lexi-Drugs: Cantharidin. [En ligne.] Page consultée le 15 décembre 2014. <http://www.lexi.com/>
23. Yilmaz E, Alpsoy E, Basaran E. Cimetidine therapy for warts: A placebo-controlled, double-blind study. J Am Acad Dermatol 1996; 34: 1005-7.

Répondez à ces questions en vous rendant sur eCortex.

Date limite : 24 mai 2016. Donne 4 UFC.

3. Dans quel cas n'est-il pas nécessaire de recommander au patient de consulter un médecin ?

- A** Si ce dernier est atteint de diabète.
- B** Dans le cas d'une irritation de la région traitée à la suite de l'application d'un traitement.
- C** Lorsque le traitement endommage la peau saine malgré une protection adéquate.
- D** En l'absence d'amélioration après deux semaines de traitement.

4. Lequel des énoncés suivants est faux ?

- A** L'application de cantharidine doit être confiée à un médecin, car elle entraîne la formation d'une ampoule et d'une nécrose.
- B** Une guérison spontanée peut se produire chez environ les deux tiers des personnes atteintes après deux ans.
- C** Dans le cas d'une verrue, l'infection par le virus du papillome humain est présente au niveau du derme et de l'épiderme.
- D** La place du diméthyléther et propane dans le traitement des verrues est incertaine, puisqu'il ne permettrait pas d'atteindre une température suffisante pour causer une nécrose tissulaire.

Texte rédigé par **Caroline Morin**, B. Pharm., M. Sc., CHU Sainte-Justine

Révision : Valérie Morin, MD, gynécologue-obstétricienne, spécialiste en médecine maternelle et fœtale au CHUL (CHUQ), professeure agrégée à Université Laval.

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

Texte original soumis le 17 avril 2015

Texte final remis le 27 avril 2015.

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

Responsables de cette chronique :



Sarah Girard, Pharm. D.



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

Pharmacothérapie des complications obstétricales

Objectifs d'apprentissage

1. **Discuter des traitements pharmacologiques utilisés lors des complications obstétricales les plus fréquentes;**
2. **Conseiller une femme enceinte quant à la pharmacothérapie des complications obstétricales les plus courantes;**
3. **Gérer les effets indésirables associés à ces traitements pharmacologiques;**
4. **Reconnaître les situations à risque de complications obstétricales dans lesquelles une femme enceinte devrait être adressée à un médecin.**

Au Québec, on rapportait 88 600 naissances en 2013¹. Si le nombre de grossesses était plus difficile à évaluer, on peut certainement l'estimer à plus de 100 000 annuellement. Le pharmacien est appelé à rencontrer des femmes présentant des complications obstétricales, à les conseiller et à gérer les effets indésirables de leurs médicaments. Ainsi, dans cet article, nous discuterons des complications obstétricales au premier trimestre, plus spécifiquement du traitement pharmacologique des avortements spontanés et des grossesses ectopiques, puis nous présenterons la pharmacothérapie visant la prévention



Cas clinique n° 1

Mme Tremblay, 30 ans, vous questionne sur le traitement par méthotrexate qu'elle a reçu pour sa grossesse ectopique. Elle doit revoir son médecin dans trois jours pour une prise de sang, mais elle a perdu le feuillet d'informations reçu à l'hôpital et elle n'est plus certaine des recommandations qu'on lui a faites concernant son traitement. Comment la conseillerez-vous?

Pour la résolution du cas de Mme Tremblay, voir **tableau II** (Conseils aux patients).

de complications néonatales utilisée lors d'un accouchement préterme imminent, en particulier lors du travail préterme et d'une rupture prématurée préterme des membranes (RPPM). Enfin, nous aborderons les troubles hypertensifs pour connaître les situations où une patiente doit être adressée à un médecin.

Complications obstétricales au premier trimestre

La raison de consultation à l'urgence la plus fréquente au premier trimestre est la présence de saignements vaginaux pouvant être liés ou non à une grossesse ectopique, un avortement spontané ou une grossesse arrêtée (non évolutive)². Notons que les saignements vaginaux peuvent être normaux et non inquiétants en début de grossesse, mais ils devraient toujours être évalués par un médecin. Tels qu'explicité dans le guide *Mieux vivre avec notre enfant de la grossesse à deux ans*, de l'Institut national de santé publique du Québec, une femme enceinte ayant des saignements vaginaux devrait consulter directement l'urgence si ses saignements sont accompagnés d'étourdissements, de douleurs abdominales importantes, de douleurs aux épaules ou si les saignements sont abondants (p. ex., une à deux serviettes hygiéniques/heure)³. Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne est une autre raison de consultation médicale en début de grossesse. Cette dernière complication est généralement secondaire aux traitements utilisés dans les techniques de reproduction assistée et sa forme grave est rarement vue de nos jours.

L'*hyperemesis gravidarum*, une forme grave de nausées et de vomissements incoercibles de la grossesse, est aussi une complication obstétricale présente chez 0,5 à 2 % des femmes enceintes et nécessite une prise en charge urgente. L'*hyperemesis gravidarum* ne sera toutefois pas discuté dans cet article. Rappelons seulement que les femmes enceintes atteintes de nausées et de vomissements devraient rapidement consulter un médecin si leurs symptômes sont accompagnés de signes de déshydratation (p. ex., urine foncée) ou si les vomissements sont importants et persistants ou accompagnés d'une perte de poids³. L'*hyperemesis gravidarum* non

traité comporte un risque de complications incluant des déséquilibres électrolytiques, l'hématémèse et le syndrome de Mallory-Weiss (rupture de varices œsophagiennes)⁴. Le traitement en milieu hospitalier inclut la réhydratation de la patiente, la correction des anomalies électrolytiques (principalement l'hypokaliémie) et l'administration d'antiémétiques.

Enfin, la fièvre, au premier trimestre comme durant le reste de la grossesse, est une autre situation où la femme devrait être évaluée par un médecin si la fièvre persiste plus de 24 heures (température de 38 à 38,4 °C), ou doit être évaluée dès maintenant si la température est plus élevée (plus de 38,5 °C ou plus à deux reprises), ou encore si elle est accompagnée d'un mauvais état général ou de frissons importants³. L'acétaminophène peut être utilisé pour tenter de faire diminuer la température.

Grossesse ectopique

Une grossesse ectopique est une grossesse qui se développe à l'extérieur de la cavité utérine. Elle complique environ 2 % des grossesses⁵. Dans 90 % des cas de grossesse ectopique, l'implantation se fera dans la trompe de Fallope^{5,6}. Les femmes peuvent présenter une douleur et des saignements vaginaux anormaux, mais elles peuvent aussi être asymptomatiques. Les complications associées sont la rupture de la grossesse ectopique, l'hémorragie et le décès.

Les options de prise en charge incluent la chirurgie ou le traitement médical avec du méthotrexate. Si une rupture est suspectée ou si la patiente est instable hémodynamiquement, la chirurgie devient la seule option de prise en charge^{5,6}. Si l'implantation est dans la trompe, la chirurgie implique une salpingostomie afin de retirer la masse, ou encore une salpingectomie. L'approche expectative est aussi possible pour certaines femmes ayant une grossesse précoce et une concentration d'hCG sérique très faible⁵. Des immunoglobulines anti-D (WinRho^{MD}) seront administrées aux femmes Rh négatif non sensibilisées, afin de prévenir l'alloimmunisation fœto-maternelle.

Protocoles utilisant le méthotrexate

Le méthotrexate est utilisé depuis les années 1980 pour traiter les grossesses ectopiques^{5,6}. C'est un antimétabolite qui, en inhibant la dihydrofolate réductase, empêche la synthèse de cofacteurs nécessaires à la synthèse de l'ADN et à la réplication cellulaire^{5,6}. Il affecte les tissus à prolifération rapide, tel que le tissu trophoblastique, d'où son intérêt dans la grossesse ectopique⁵.

Le méthotrexate peut être envisagé chez les femmes qui ont une grossesse ectopique confirmée, sont stables hémodynamiquement, sans masse rompue, sans douleur abdominale importante ou persistante et chez lesquelles l'observance du suivi est

assurée^{5,6}. Avant de commencer le méthotrexate, les analyses suivantes doivent être demandées : formule sanguine complète (FSC), créatinine sérique, transaminases hépatiques, groupe sanguin et facteur Rh^{5,6}.

L'American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) et l'American Society for Reproductive Medicine (ARSM) ont établi les contre-indications absolues suivantes à l'utilisation du méthotrexate pour le traitement de la grossesse ectopique : grossesse intra-utérine, immunosuppression, anémie significative, leucopénie, thrombocytopénie modérée à sévère, hypersensibilité au méthotrexate, maladie pulmonaire active, ulcère peptique actif et une dysfonction hépatique ou rénale cliniquement significative^{5,6}. On retrouve dans les contre-indications relatives, en raison d'un taux d'échec plus élevé : l'activité cardiaque embryonnaire, une concentration élevée d'hCG sérique (> 5000 mUI/mL) et une masse de plus de 3,5 (ACOG) à 4 cm (ARSM)^{5,6}.

L'allaitement figure aussi dans les contre-indications à recevoir un traitement de méthotrexate, dans ces directives cliniques. En fait, le traitement par méthotrexate peut être utilisé chez une femme qui allaite, pour autant qu'il y ait interruption de l'allaitement durant le traitement. La durée d'interruption optimale n'est pas claire. Si des auteurs rapportent un faible passage dans le lait maternel, il reste que ces données sont très limitées et que le méthotrexate est un médicament ayant un potentiel d'effet toxique pour le nourrisson. La durée d'interruption recommandée suivant chaque dose de méthotrexate varie entre 24 heures et 4 jours, selon les auteurs^{7,8}.

Trois protocoles de traitement utilisant le méthotrexate ont été publiés et sont présentés au **tableau 1**. Si les patientes sont sélectionnées adéquatement selon les critères énumérés ci-haut, l'efficacité globale du méthotrexate est d'environ 90 % et elle est similaire à la chirurgie^{5,6}. L'efficacité peut varier, entre autres, en fonction du stade de la grossesse, de la concentration sérique d'hCG et du protocole de méthotrexate utilisé.

Une méta-analyse publiée en 2003 présente les taux de succès du protocole « dose unique » et du protocole « doses multiples »⁹. On y rapporte un taux de succès de 93 % pour le protocole « doses multiples » et de 88 % pour le protocole « dose unique ». La différence est plus importante après contrôle pour certains biais, tels que la valeur initiale de l'hCG et la présence d'une activité cardiaque embryonnaire, avec un rapport de cotes (RC) de 4,75 (IC 95 %; 1,77-12,62), favorisant le protocole « doses multiples ». Malgré cela, à la suite de la publication de cette méta-analyse, le protocole « dose unique » est demeuré le plus utilisé en pratique, en raison de sa simplicité. Il ressort toutefois que le protocole « dose unique » est probablement plus approprié chez les femmes ayant un bon pronostic (p. ex., concentration sérique d'hCG plus faible) et que le protocole « doses multiples » pourrait être approprié chez les femmes ayant une concentration initiale d'hCG élevée.

I Protocoles utilisant le méthotrexate lors d'une grossesse ectopique^{5,6}

Protocole*	Traitement initial	Suivi et doses additionnelles
Protocole à dose unique	Jour 1 : méthotrexate 50 mg/m ² IM	Jours 4 et 7 : mesure de l'hCG sérique ■ Si ↓ > 15 % : hCG sérique chaque semaine, jusqu'à ce qu'elle soit non décelable ■ Si ↓ < 15 % : répéter méthotrexate 50 mg/m² IM pour une dose, puis mesurer l'hCG sérique aux jours 4 et 7 suivant cette 2^e dose (possibilité de répéter le méthotrexate si besoin par la suite) Si la valeur de l'hCG sérique durant le suivi chaque semaine augmente ou atteint un plateau, envisager de répéter le méthotrexate
Protocole à doses multiples	Jours 1, 3, 5, 7 : méthotrexate 1 mg/kg IM Jours 2, 4, 6, 8 : acide folinique 0,1 mg/kg IM	Jours 1, 3, 5, 7 : mesure de l'hCG sérique ■ Arrêt du traitement quand on obtient une ↓ > 15 % de 2 mesures consécutives d'hCG suivant la première dose de méthotrexate, puis mesure d'hCG chaque semaine, jusqu'à ce qu'elle soit non décelable Si la valeur de l'hCG sérique durant le suivi chaque semaine augmente ou atteint un plateau, envisager de répéter le méthotrexate
Protocole à deux doses	Jour 0 : méthotrexate 50 mg/m ² IM Jour 4 : méthotrexate 50 mg/m ² IM	Jours 4 et 7 : mesurer l'hCG sérique : ■ Si ↓ > 15 % : hCG sérique chaque semaine, jusqu'à ce qu'elle soit non décelable ■ Si ↓ < 15 % : répéter méthotrexate 50 mg/m² IM pour deux doses (jours 7 et 11), puis mesurer l'hCG sérique aux jours 7 et 11 ■ Si ↓ > 15 % : hCG sérique chaque semaine, jusqu'à ce qu'elle soit non décelable, sinon envisager la chirurgie

hCG : hormone chorionique gonadotrope; IM : intra-musculaire

* Le nom des protocoles, en mentionnant un nombre de doses, peut porter à confusion. Le nombre de doses fait référence aux doses données initialement à toutes les femmes. Il est à noter que, pour tous les protocoles, il y a possibilité d'administrer des doses supplémentaires de méthotrexate, au besoin.

En 2007, une étude proposant une nouvelle approche hybride, un « protocole à deux doses », a été publiée (**tableau I**)¹⁰. Ce nouveau protocole visait à optimiser le rapport efficacité/simplicité. Les auteurs rapportent une efficacité de 87 %, accompagnée de peu d'effets indésirables et d'un niveau de satisfaction élevé des patientes.

Chez les femmes qui ont recours à la chirurgie, il est aussi possible qu'une dose de méthotrexate 50 mg/m² IM soit administrée en traitement adjuvant, si on suspecte une résection incomplète en post-opératoire immédiat, ou selon la valeur d'hCG au suivi^{5,6}.

Effets indésirables

Les effets indésirables possibles sont principalement liés à l'action du méthotrexate sur les tissus à prolifération rapide, tels que la moelle osseuse, la muqueuse gastro-intestinale et buccale et l'épithélium pulmonaire^{5,6}. Ainsi, les effets indésirables les plus fréquents sont la stomatite, les douleurs gastriques, les nausées, les vomissements et la diarrhée. Une photosensibilité au soleil est possible. Une neutropénie sévère, une pneumonite, une alopécie et une augmentation des transaminases hépatiques sont des effets indésirables rares du méthotrexate, surtout dans le cadre d'un traitement d'une grossesse ectopique.

Il est suggéré de refaire les tests suivants une semaine après l'administration d'une dose de méthotrexate : FSC, créatinine sérique et transaminases hépatiques^{5,6}.

D'autres effets du traitement de la grossesse ectopique par le méthotrexate incluent l'augmentation de la circonférence abdominale, des saignements vaginaux ou du spotting et des douleurs abdominales⁶. En particulier, une douleur abdominale de deux à trois jours après l'injection est possible, possiblement secondaire à l'effet cytotoxique sur le tissu trophoblastique⁵.

Le méthotrexate est un médicament tératogène lorsqu'il est administré durant la grossesse. Le délai d'attente recommandé avant de tomber enceinte et les autres conseils à donner à ces femmes, incluant la gestion des effets indésirables et les symptômes nécessitant une consultation médicale, sont présentés au **tableau II**.

II **Conseils aux patients – Méthotrexate utilisé lors d'une grossesse ectopique^{5,6,11} (résolution du cas clinique 1)**

Jusqu'à la fin du traitement (hCG non décelable) :

- Cessez la prise d'acide folique ou de multivitamines contenant de l'acide folique, pour ne pas nuire à l'efficacité du méthotrexate
- Évitez les relations sexuelles et les activités physiques rigoureuses

*Suite du
tableau à
la page suivante*



Les principaux effets indésirables possibles dans les jours suivant le traitement sont :

- Saignements vaginaux d'intensité légère à modérée
- Douleur abdominale légère
- Mal à l'estomac, nausées, vomissements, stomatite (inflammation de la muqueuse buccale), éruptions cutanées légères. Ces effets sont habituellement peu graves.
- Dermatite lors d'une exposition au soleil
- Rarement, des effets toxiques au foie, de l'anémie et une diminution des neutrophiles (globules blancs) peuvent se produire (peuvent être suivis par votre médecin à l'aide d'une prise de sang)

Conseils pour diminuer l'apparition d'effets indésirables :

- Évitez l'exposition au soleil
- Si vous avez de la douleur, vous pouvez prendre de l'acétaminophène. Évitez de prendre un anti-inflammatoire non stéroïdien comme l'ibuprofène ou le naproxène (pourrait aggraver l'irritation gastro-intestinale)
- Évitez de prendre de l'alcool

Précautions pour l'entourage durant les 48 heures suivant l'injection :

- Fermez le couvercle des toilettes et tirez la chasse d'eau à deux reprises
- Lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon à la suite d'un contact avec vos liquides biologiques (urine, selles, vomi, sang)
- Lavez séparément les vêtements souillés par vos liquides biologiques
- Vous pouvez vous « coller » à vos proches

Consultez un médecin si vous avez les symptômes suivants :

- Douleur importante et persistante
- Fièvre ou d'autres signes d'infection
- Symptômes respiratoires
- Saignements vaginaux abondants (plus d'une serviette hygiénique/heure).
- Éruptions cutanées couvrant la majeure partie de votre corps, ou éruption accompagnée de cloques ou de douleurs

Considérations pour une prochaine grossesse :

- Le méthotrexate augmente le risque de malformations s'il est administré durant la grossesse. Il est généralement recommandé d'attendre au moins trois mois avant de tenter de concevoir, afin de laisser le temps au méthotrexate de s'éliminer et, éventuellement, à l'œdème tubaire de se résorber.

Vos prochaines menstruations débuteront environ un mois après que la concentration sérique d'hCG sera devenue indécélable.



Cas clinique n° 2

Mme Perez vous remet une ordonnance de misoprostol 600 mcg po pour une dose. Elle vous dit qu'elle vient de faire une fausse couche, à sept semaines de grossesse. Elle ne prend pas de médicament autre qu'une multivitamine prénatale et est par ailleurs en bonne santé.

La posologie du misoprostol est-elle adéquate ?

Quels conseils lui donnez-vous ?

Avortement spontané

Jusqu'à 15 % à 20 % des grossesses se terminent par un avortement spontané (perte embryonnaire ou fœtale avant la 20^e semaine de grossesse)².

Selon la présentation clinique et suivant un continuum, on parlera de² :

- menace d'avortement spontané : des saignements vaginaux sont souvent présents, avec ou sans douleurs lombaires ou abdominales, nausées ou vomissements. Le col utérin est fermé et il n'y a pas eu d'expulsion de produit de la conception.
- avortement inévitable : une dilatation du col est présente, sans expulsion de produits de la conception.
- avortement incomplet : une expulsion a eu lieu, mais certains tissus demeurent dans la cavité utérine.
- avortement complet : tous les produits de la conception ont été expulsés.

On parlera de grossesse arrêtée lors de l'arrêt du développement embryonnaire (sac gestationnel vide ou absence d'activité cardiaque) en présence d'un col fermé, sans expulsion de produits de la conception^{2,12,13}. Les femmes ayant une grossesse arrêtée ont habituellement peu ou pas de saignements vaginaux à la présentation initiale.

Le diagnostic repose sur l'histoire, l'examen physique, la mesure du β -hCG sérique et principalement l'échographie².

Un traitement est proposé lors d'un avortement incomplet et d'une grossesse arrêtée. En présence d'un avortement incomplet, l'objectif du traitement est de vider la cavité utérine et de prévenir des complications telles que l'hémorragie et les infections¹². Les options de prise en charge sont l'approche expectative, chirurgicale (curetage) et l'utilisation de misoprostol^{2,12}.

Comme lors d'une grossesse ectopique, des immunoglobulines anti-D (WinRho^{MD}) seront administrées aux femmes Rh négatif non sensibilisées pour prévenir l'allo-immunisation foeto-maternelle. Une antibioprophylaxie n'est habituellement pas nécessaire lors d'un avortement incomplet ou d'une grossesse arrêtée¹².

Nous discuterons ici du misoprostol qui peut être envisagé chez les patientes hémodynamiquement stables.

Misoprostol

Le misoprostol est un analogue de la prostaglandine E1 qui agit en dilatant le col utérin et en stimulant le myomètre, causant des contractions utérines². Il offre l'avantage d'être peu dispendieux, de ne pas nécessiter d'expertise pour l'administration, et le traitement peut avoir lieu en ambulatoire pour ces indications.

Efficacité du misoprostol

Le délai d'action du misoprostol est de une à deux semaines. On peut estimer que de 85 % à 90 % des patientes auront une expulsion complète des produits de conception dans les huit jours suivant le traitement². D'autres auteurs rapportent un taux de

III Posologies du misoprostol lors d'un avortement incomplet ou d'une grossesse arrêtée^{2,12-15}

Situation clinique	Posologie
Avortement incomplet Taille utérine inférieure à 12 à 13 semaines de gestation	Misoprostol 600 mcg par voie orale pour une dose ^{2,12,14} Autres options (moins étudiées): ■ 400 mcg en sublingual pour une dose^{12,15} ■ 400 à 800 mcg en intravaginal pour une dose (seulement en l'absence de saignement vaginal significatif pour ne pas nuire à l'efficacité)¹⁵
Grossesse arrêtée Taille utérine inférieure à 12 semaines de gestation	Misoprostol 800 mcg en intravaginal ou 600 mcg en sublingual pour une dose. Cette dose peut être répétée toutes les 3 heures pour deux doses additionnelles ^{2,12-14} L'impact d'une répétition de la dose n'est pas clair ^{12,13}
Préparation du col avant un curetage	400 mcg en intravaginal 3 heures avant l'intervention ou 400 mcg en sublingual 2 à 3 heures avant l'intervention ¹⁵ N.b. : administration sublinguale évaluée seulement à des stades de grossesse inférieurs à 12 ou 14 semaines Si taille utérine >14 semaines: voie intravaginale ¹⁵



Cas clinique n° 2 - résolution

La dose unique de 600 mcg de misoprostol par voie orale est adéquate pour un avortement incomplet au premier trimestre.

Vous lui rappelez le délai d'action de une à deux semaines et vous vous assurez qu'un suivi avec son médecin est prévu.

Vous renseignez la patiente sur la nature du saignement à prévoir (saignement d'une durée d'environ deux semaines, avec une quantité plus abondante qu'une menstruation normale pour les trois à quatre premiers jours).

Vous lui mentionnez les principaux effets indésirables attendus : frissons, fièvre, crampes utérines, nausées/vomissements (durée de quelques heures), diarrhée (durée de moins d'une journée). Elle peut prendre un analgésique tel que l'ibuprofène, le naproxène ou l'acétaminophène au besoin pour soulager la douleur et la fièvre.

Mme Perez devrait consulter un médecin si elle a des saignements abondants (deux grandes serviettes hygiéniques/h x 2 heures) ou s'ils sont accompagnés d'étourdissements, si elle a des crampes abdominales importantes, des signes d'infection ou de la fièvre/frissons pendant plus de 24 heures, ou encore une fièvre non soulagée par un antipyrétique.

succès après une à deux semaines de traitement de plus de 90 % lors d'un avortement incomplet, et d'un peu moins, soit 80 %, lors d'une grossesse arrêtée¹².

Posologie du misoprostol

Différentes doses ont été évaluées dans les études cliniques. Ainsi, des habitudes de prescription différentes peuvent être utilisées en pratique, et un protocole optimal reste à définir¹². Les posologies les plus souvent suggérées dans la documentation scientifique consultée se trouvent dans le **tableau III**. Lorsque la voie sublinguale ou intravaginale est utilisée, on emploie les mêmes comprimés que ceux commercialisés pour l'administration orale.

Saignements à la suite du traitement

À la suite du traitement de misoprostol, des saignements vaginaux sont à prévoir pour une durée d'environ deux semaines^{2,12,13}. Durant les trois à quatre premiers jours, les saignements seront plus abondants que ceux d'une menstruation normale, puis diminueront par la suite¹². Des saignements vaginaux légers (*spotting*) peuvent

persister quelques semaines chez certaines femmes¹³. On observe une grande variabilité interindividuelle quant au délai nécessaire à l'expulsion complète des produits de la conception¹³. Lors d'une grossesse arrêtée, on devrait observer un début de saignement dans les 24 heures suivant le traitement.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents du misoprostol sont les frissons et la fièvre, les nausées et vomissements, la diarrhée et les crampes abdominales^{2,12,13}. À titre indicatif, de 25 % à 30 % des femmes peuvent avoir des frissons et jusqu'à 7 % d'entre elles peuvent faire de la fièvre¹⁴. La fièvre est transitoire et répond aux antipyrétiques¹⁴. Le tiers des femmes aura des effets gastro-intestinaux, surtout de la diarrhée. Lorsqu'ils sont présents, les vomissements rentrent dans l'ordre en moins de six heures suivant le traitement et la diarrhée, en une journée^{13,14}.

Des crampes abdominales débutent dans les minutes ou heures suivant l'administration de misoprostol^{13,14}. L'acétaminophène et un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) peuvent permettre de diminuer la douleur. La prise d'AINS n'affecte pas l'efficacité du misoprostol¹⁴.

L'incidence d'effets indésirables est plus faible avec l'utilisation de la voie intravaginale, en raison d'un pic sanguin plus faible². On rapporte aussi davantage d'effets indésirables gastro-intestinaux avec la prise orale, en comparaison de l'administration sublinguale¹⁴. Lors de l'administration sublinguale, il est possible d'avoir une sensation d'engourdissement de la bouche¹³. Enfin, des comprimés non dissous peuvent être trouvés dans le vagin sans que cela n'affecte l'absorption du misoprostol¹³.

Suivi

Un suivi médical doit être planifié une à deux semaines après l'administration du misoprostol pour s'assurer de l'efficacité du traitement^{2,12-14}. On confirme normalement que l'avortement est complet en s'assurant que la cavité utérine est vide à l'échographie. Si l'avortement n'est pas complet et que la patiente est toujours stable, les options de prise en charge incluent l'approche expectative, le curetage, ou encore la répétition d'une dose de misoprostol¹².

Si les effets indésirables cités plus haut ne nécessitent habituellement pas d'intervention, il faut toutefois conseiller à la patiente d'être évaluée par un médecin si elle présente des saignements abondants (p. ex., avoir rempli deux grandes serviettes hygiéniques par heure durant deux heures consécutives), si les saignements sont continus durant plus de deux semaines, ou s'ils sont accompagnés d'étourdissements¹³.



Cas clinique n° 3

Mme Nguyen est enceinte de 30 semaines. Elle vient d'arriver à l'unité des naissances. Selon l'évaluation du médecin, cette patiente est à risque élevé d'accoucher dans les prochaines heures. Quels traitements pharmacologiques devraient être débutés dans l'objectif de diminuer le risque de complications néonatales secondaires à la prématurité ? Elle n'a pas d'allergie, ne prend pas de médicament et avait une grossesse normale jusqu'à présent.

La patiente devrait également se rendre à l'urgence si elle présente une douleur ou des crampes abdominales importantes, ou si elle manifeste des signes d'infection (p. ex., douleur importante, fièvre ou frissons persistant pendant plus de 24 heures ou fièvre non soulagée par un antipyrétique)^{2,13}.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) est une manifestation systémique de la stimulation ovarienne excessive, habituellement à la suite de l'utilisation de gonadotrophines, lors de techniques de reproduction assistée^{16,17}. L'administration d'hCG pour le déclenchement de l'ovulation induit la libération de peptides vasoactifs par les cellules de la granulosa des ovaires hyperstimulés, entraînant une augmentation de la perméabilité vasculaire, une perte de liquide intravasculaire et une augmentation de liquide dans les cavités péritonéales et thoraciques^{16,17}.

Une forme bénigne est présente dans 20 % à 33 % des cycles de fécondation *in vitro* (FIV)^{16,17}. Une forme sévère se manifeste dans moins de 1 % des cycles de FIV. La plupart des femmes présentant une forme sévère doivent être hospitalisées et les complications incluent un ascite, un épanchement pleural et péricardique, une hypovolémie avec hypotension artérielle et tachycardie, une insuffisance rénale aiguë, un syndrome de détresse respiratoire et des phénomènes thromboemboliques^{16,17}. Les cas de thrombose ont été rapportés surtout au premier trimestre et peuvent se manifester après que le SHO est, en apparence, résolu. Des anomalies électrolytiques (hyponatrémie dilutionnelle, hyperkaliémie) sont possibles.

Les patientes présenteront initialement une distension abdominale, un inconfort puis une douleur abdominale, des nausées/vomissements et, si leur état se détériore, de la dyspnée et de l'oligurie^{16,17}. Les symptômes peuvent apparaître 24 heures après l'injection d'hCG ou se manifester sept à dix jours, parfois plus, après la ponction ovarienne suivant l'augmentation de l'hCG endogène, si la patiente est enceinte^{16,17}.

Les patientes devraient prendre contact avec leur médecin si elles présentent les symptômes suggestifs d'un SHO. Elles devraient se rendre à l'urgence si elles présentent de la dyspnée, une augmentation de la gravité de la douleur, une augmentation de la distension abdominale, un gain de poids de 1 kg ou plus par jour et une impression de diminution de la diurèse^{16,17}.

Traitement du SHO

Pour soulager l'inconfort et la douleur, l'utilisation d'acétaminophène est suggérée. Pour les femmes dont la douleur est plus intense, un opiacé peut être utilisé. Il est recommandé d'éviter l'utilisation d'AINS pour ne pas compromettre davantage la fonction rénale^{16,17}. Un antiémétique pourra être conseillé au besoin.

L'hydratation se fera en premier lieu par voie orale, et on suggérera aux femmes de boire pour étancher leur soif, sans excès^{16,17}. Pour les patientes hospitalisées, si l'hydratation orale ne suffit pas, on peut commencer une réhydratation par voie intraveineuse, mais prudemment pour ne pas empirer l'ascite, vu l'augmentation de la perméabilité vasculaire^{16,17}. Il est recommandé d'éviter d'administrer des diurétiques compte tenu de la diminution du volume intravasculaire^{16,17}.

On recommande aux femmes d'éviter les relations sexuelles et les activités physiques vigoureuses, mais de maintenir une activité physique légère et d'être mobiles vu le risque accru de thrombose¹⁷.

À ce sujet, les directives cliniques suggèrent d'envisager une thromboprophylaxie avec une héparine de faible poids moléculaire chez les femmes ayant une présentation sévère^{17,18}. La durée de traitement est d'au moins 8 à 12 semaines suivant la résolution du SHO (tenir compte des autres facteurs de risque présents, incluant la grossesse le cas échéant)^{17,18}.

Les données publiées concernant les autres approches pharmacologiques dans le traitement du SHO, telles que les antagonistes de la GnRH et les agonistes dopaminergiques (p. ex., la cabergoline), sont très limitées¹⁷.

L'accouchement préterme

Généralités

La prématurité se définit par une naissance à moins de 37 semaines de grossesse (< 259 jours)¹⁹. On estime sa prévalence à 11 % mondialement, avec des taux pouvant varier entre 5 % et 15 % d'un pays à l'autre²⁰. Au Québec, la proportion de naissances préterme s'élevait à 7,4 % en 2010, un taux similaire à la moyenne canadienne qui était alors de 7,7 %¹⁹. La grande prématurité, soit la proportion de naissances à moins de 32 semaines de grossesse, s'élevait quant à elle, à 1,2 %, en 2010, au Canada¹⁹.

Prise en charge de l'accouchement préterme

Un accouchement préterme peut être iatrogène, c'est-à-dire provoqué pour le bien-être maternel (p. ex., traitement d'une pré-éclampsie maternelle) ou fœtale. C'est le cas d'environ 25 % des accouchements prétermes. Dans les autres cas, la prématurité est spontanée, le plus souvent en raison d'un travail préterme ou de la rupture prématurée des membranes, ou pour d'autres raisons telles qu'un décollement placentaire ou une insuffisance cervico-isthmique.

Quelle que soit la présentation clinique, les naissances prétermes sont associées à des complications pour le nouveau-né, avec une incidence et une gravité d'autant plus importantes que l'âge gestationnel est court. Des stratégies de traitement chez la mère sont reconnues efficaces pour diminuer le risque de complications néonatales et sont à prendre en considération lors d'accouchements prétermes. Selon le stade de grossesse, elles ne sont pas toutes applicables. Nous discuterons de ces stratégies dans un premier temps, soit l'utilisation de corticostéroïdes pour la maturation pulmonaire fœtale, l'administration d'antibioprophylaxie pour diminuer les infections néonatales invasives à streptocoque du groupe B, et l'administration de sulfate de magnésium pour la neuroprotection fœtale.

Corticostéroïdes pour la maturation pulmonaire

La gravité du syndrome de détresse respiratoire néonatal détermine l'incidence et la gravité d'autres complications de la prématurité. Les corticostéroïdes administrés à la mère pour la maturation pulmonaire fœtale ont commencé à être utilisés dans les années 1990. Ils agissent en facilitant la synthèse du surfactant par les pneumocytes de type 2. Leur utilisation a grandement contribué à améliorer le pronostic des bébés nés avant terme.

À titre d'exemple, une récente méta-analyse rapporte une diminution significative de la gravité ou de la fréquence des complications néonatales suivantes²¹ :

- syndrome de détresse respiratoire : RR 0,66 (IC 95 %; 0,59-0,73)
- hémorragie intracrânienne : RR 0,54 (IC 95 %; 0,43-0,69)
- entérocólite nécrosante : RR 0,46 (IC 95 %; 0,29-0,74)
- infection systémique dans les premières 48 heures de vie : RR 0,56 (IC 95 %; 0,38-0,85)
- décès néonatal : RR 0,69 (IC 95 %; 0,58-0,81)

Deux types de corticostéroïdes peuvent être utilisés pour cette indication : la bétaméthasone et la dexaméthasone. Ces corticostéroïdes traversent bien la barrière placentaire et ont été évalués pour cette indication. Historiquement, la bétaméthasone était davantage utilisée en pratique, offrant l'avantage de diminuer le nombre d'injections reçues par les

IV Corticostéroïdes pour la maturation pulmonaire fœtale

	Indications de traitement*	Traitement supplémentaire (rescue)
ACOG Directives cliniques 2012 sur TPT ²² Directives cliniques 2013 sur RPPM ²³	Traitement unique entre 24⁺⁰ et 34⁺⁰ semaines si à risque d'accouchement préterme	Non recommandé de routine (2012) Données insuffisantes pour se positionner (2013)
RCOG 2010²⁴ Directives cliniques portant spécifiquement sur les corticostéroïdes	- Traitement unique entre 24⁺⁰ et 34⁺⁶ semaines si risque d'accouchement préterme - Considérer entre 23⁺⁰ et 23⁺⁶ semaines si risque d'accouchement préterme - Césarienne élective < 38⁺⁶ sem.	À considérer avec prudence lorsque le premier traitement a été administré à moins de 26 ⁺⁰ semaines
SOGC 2003²⁵ Directives cliniques portant spécifiquement sur les corticostéroïdes	Traitement unique entre 24 et 34 semaines si risque d'accouchement préterme	Réserver aux études randomisées contrôlées
SOGC 2014²⁶ Directives cliniques sur les troubles hypertensifs	- Traitement unique ≤ 34⁺⁶ semaines si risque d'accouchement dans les 7 prochains jours - Peut être considéré si césarienne élective ≤ 38⁺⁶ semaines	Peut être considéré si ≤ 34 ⁺⁶ semaines, à risque d'accouchement préterme et dernier traitement remontant à 7 jours ou plus

ACOG : American College of Obstetricians and Gynecologists; RCOG : Royal College of Obstetricians and Gynecologists; RPPM : rupture prématurée préterme des membranes; SOGC: Société des obstétriciens et gynécologues du Canada; TPT : travail préterme

* Dans cette colonne, un risque d'accouchement préterme réfère à un risque d'accouchement dans les prochains jours (p.ex., moins de sept jours) et un traitement unique réfère à deux doses de bétaméthasone ou quatre doses de dexaméthasone.

patientes et d'avoir été plus étudiée que la dexaméthasone. Les études publiées ces dernières années montrent des données intéressantes concernant l'efficacité de la dexaméthasone. Au final, ces deux médicaments constituent des options de traitement adéquates²²⁻²⁶.

Les posologies utilisées sont les suivantes :

- Bétaméthasone 12 mg I.M. q24h pour 2 doses
- Dexaméthasone 6 mg I.M. q12h pour 4 doses

Leur efficacité pour diminuer le syndrome de détresse respiratoire est présente lorsque la naissance a lieu entre 24 heures et 7 jours suivant l'administration de la dernière dose du traitement. En fait, leur efficacité réelle pourrait se prolonger au-delà de sept jours.

Les indications de traitement varient légèrement d'un organisme à l'autre, tel qu'on peut le voir au **tableau IV**. Tous les organismes médicaux s'entendent pour donner un traitement aux femmes entre 24 et 34 semaines de grossesse, à risque d'accoucher dans les prochains jours. Certains, comme la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) dans leurs recommandations faites en 2014 dans le cadre de leur mise à jour de la prise en charge des femmes ayant des troubles hypertensifs, étendent cette période jusqu'à 34⁺⁶ semaines et ajoutent comme indication les césariennes électives jusqu'à 38⁺⁶ semaines. Les données attestant l'efficacité de l'utilisation lors d'une césarienne élective sont plus limitées et montrent une diminution du risque de complications respiratoires.

V **Traitement antibiotique administré durant l'accouchement pour la prévention de l'infection néonatale invasive au streptocoque du groupe B^{27,28}**

Femmes non allergiques aux pénicillines	Pénicilline 5 millions d'unités IV pour une dose, puis 2,5 millions d'unités IV toutes les 4 heures jusqu'à l'accouchement
Allergie aux pénicillines et faible risque d'anaphylaxie (absence d'anaphylaxie, d'angioedème, de détresse respiratoire et d'urticaire)	Céfazoline 2 g IV pour une dose, puis 1 g IV toutes les 8 heures jusqu'à l'accouchement
Allergie aux pénicillines ou aux céphalosporines avec un risque d'anaphylaxie	■ Si sensible à la clindamycine*: Clindamycine 900 mg IV toutes les 8 heures jusqu'à l'accouchement ■ Si non sensible à la clindamycine ou si la sensibilité est inconnue: Vancomycine 1 g IV q12h

IV : intraveineux. * Pour qu'il y ait sensibilité à la clindamycine, il doit y avoir sensibilité à la fois à l'érythromycine et à la clindamycine, ou sensibilité déterminée à la clindamycine après un test d'induction.

L'administration d'un traitement supplémentaire est controversée (dernière colonne du **tableau IV**). Si un traitement supplémentaire est administré, ce n'est qu'à une seule reprise et la posologie utilisée est la même que celle présentée ci-haut.

Antibiothérapie pour la prévention de l'infection néonatale à SGB

De 10 % à 30 % des femmes sont colonisées par le streptocoque du groupe B (SGB) au niveau rectal ou vaginal^{27,28}. Moins de 1 % des nouveau-nés colonisés lors de l'accouchement développeront une maladie systémique, mais ces infections se présentent sous forme de sepsie, de méningite ou de pneumonie grave, entraînant un décès chez 2 % à 3 % des nouveau-nés à terme avec maladie invasive^{27,28}. Ce taux de mortalité est plus élevé chez les bébés prématurés.

Le traitement antibiotique des femmes colonisées lors de leur accouchement a permis de réduire de 85 % à 90 % les infections néonatales à SGB précoces (dans les sept premiers jours de vie), sans impact sur les infections d'apparition tardive (plus de sept jours de vie), ces dernières étant probablement acquises après la naissance^{27,28}.

Un prélèvement vagino-rectal est suggéré entre 35 et 37 semaines afin de vérifier si la femme est colonisée par le SGB, le résultat du test étant valide pour une durée de cinq semaines^{27,28}.

Le traitement de premier recours est la pénicilline administrée par voie intraveineuse, à entreprendre chez les femmes sélectionnées lors du début du travail ou de la rupture des membranes et à poursuivre jusqu'à l'accouchement^{27,28}. Les choix de traitements antibiotiques pour les femmes allergiques aux pénicillines se trouvent au **tableau V**.

Un traitement antibiotique visant la prévention de la transmission néonatale du SGB est suggéré dans les situations cliniques suivantes :



Cas clinique n° 3 - Résolution

Les traitements suivants devraient être entrepris chez Mme Nguyen :

- Bétaméthasone 12 mg I.M. q24 h pour 2 doses (en espérant que la grossesse se poursuivra assez longtemps pour obtenir l'efficacité maximale)
- Sulfate de magnésium (MgSO₄) 4 g I.V. sur 30 minutes, suivi de 1 g/h en perfusion I.V. continue
- Pénicilline G 5 millions d'unités I.V. pour une dose, suivie de 2,5 millions d'unités I.V. toutes les 4 heures jusqu'à l'accouchement.

Si l'accouchement n'a pas lieu, on peut cesser le MgSO₄ et la pénicilline, et compléter le traitement par deux doses de bétaméthasone.

- Dépistage positif entre 35 et 37 semaines de grossesse, ou dans les cinq semaines précédentes
- Bactériurie à SGB durant la grossesse **actuelle**
- Naissance dans le passé d'un enfant ayant eu une infection néonatale invasive à SGB d'apparition précoce (7 premiers jours de vie)
- Statut SGB inconnu et grossesse de moins de 37 semaines de gestation
- Statut SGB inconnu et rupture des membranes depuis plus de 18 heures
- Fièvre ($> 38^{\circ}\text{C}$) durant l'accouchement (auquel cas la couverture antibiotique doit être élargie pour traiter une chorioamniotite)

Ainsi, selon ces critères, comme la femme enceinte à risque d'accouchement imminent préterme n'a souvent pas eu encore de dépistage pour le SGB, elle sera le plus souvent admissible à recevoir une antibioprophylaxie durant l'accouchement.

Administration de sulfate de magnésium pour la neuroprotection fœtale

La SOGC recommande d'envisager l'administration de sulfate de magnésium (MgSO_4) lors d'un accouchement imminent à moins de 32 semaines de gestation²⁹. L'accouchement imminent est défini comme un travail actif en présence d'une dilatation cervicale de 4 cm ou plus, avec ou sans rupture des membranes, ou encore par un accouchement planifié pour indication fœtale ou maternelle. Dans ce contexte, le sulfate de magnésium a été associé à une diminution du risque d'infirmité motrice cérébrale de toute forme (RR 0,71 [IC 95 %; 0,55-0,91]), de gravité modérée à grave (RR 0,60 [IC 95 %; 0,43-0,84]), nécessitant de traiter, selon les études, entre 15 et 35 femmes pour prévenir un cas de paralysie cérébrale. Dans cette indication, le MgSO_4 est administré à raison d'une dose de 4 g IV sur 30 minutes, suivi d'une perfusion intraveineuse continue de 1 g/heure durant quatre heures lors d'un accouchement planifié, et jusqu'à l'accouchement lors d'un accouchement imminent à moins de 32 semaines de gestation (maximum de 24 heures de traitement)²⁹.

Rupture prématurée préterme des membranes (RPPM)

On parle de rupture prématurée des membranes lorsque celle-ci survient avant le début du travail²³. Elle est dite « préterme » (RPPM) lorsqu'elle survient à moins de 37 semaines de grossesse. Une RPPM est observée dans 2 % à 3,5 % des grossesses.

La prise en charge inclut le repos au lit, l'administration d'un corticostéroïde pour la maturation pulmonaire fœtale et l'administration d'antibiotiques pour prolonger la grossesse. Les bienfaits d'administrer une antibiothérapie sont plus clairement démontrés lors de grossesses de moins de 32 semaines de gestation. Le traitement antibiotique choisi doit offrir une couverture adéquate du SGB pour 48 heures

si la patiente est admissible à recevoir cette couverture^{23,28}. Bien qu'on observe des variantes d'un centre hospitalier à l'autre, le traitement le plus souvent recommandé dans la documentation scientifique est une association d'ampicilline/amoxicilline et d'érythromycine :

- Ampicilline 2 g IV q6h pour 48 heures, suivie d'amoxicilline 250 mg po q8h pendant 5 jours, ET
- Érythromycine 250 mg IV q6h pour 48 heures, suivie d'érythromycine 333 mg po q8h pendant 5 jours.

La conduite clinique chez les patientes allergiques aux pénicillines n'est pas claire. L'American Congress of Obstetricians and gynecologists (ACOG) mentionne que l'érythromycine seule peut être une option raisonnable pour ces patientes²³. Il faut toutefois s'assurer de couvrir adéquatement le SGB pendant 48 heures si indiqué, ce qui ne peut être atteint en utilisant de l'érythromycine. Ainsi, la conduite à tenir chez ces femmes peut varier en pratique.

Travail préterme

Le travail préterme se définit par des contractions utérines régulières associées à une dilatation ou à un effacement du col utérin²². Moins de 10 % des femmes ayant un travail préterme donneront naissance dans les sept jours suivant la présentation.

La prise en charge inclut le repos, l'administration d'un médicament tocolytique (destiné à arrêter les contractions utérines), l'administration d'un corticostéroïde pour la maturation pulmonaire fœtale, si indiqué, l'administration de $MgSO_4$ pour la neuroprotection fœtale si l'accouchement est imminent et la grossesse à moins de 32 semaines de gestation (auquel cas la tocolyse serait cessée) et l'antibiothérapie pour la prévention de la transmission périnatale du SGB, si indiqué. Comme les infections urinaires sont associées à des contractions utérines, une analyse et une culture d'urine seront demandées, et un traitement approprié sera débuté en présence d'un résultat positif.

Lorsque la menace d'accouchement imminent n'est plus présente, le $MgSO_4$ et l'antibiotique pour la prévention de la transmission périnatale du SGB, s'il y a lieu, sont cessés. Une tocolyse sera généralement poursuivie pour compléter 24 heures à 48 heures de traitement, si la grossesse se situe entre 24 et 34 semaines et que la patiente ne présente pas de contre-indications (à savoir l'absence de contre-indications maternelles ou fœtales à poursuivre la grossesse et l'absence de contre-indications à utiliser ces médicaments en tant que tels).

Les médicaments ayant été évalués pour cette indication incluent le sulfate de magnésium en perfusion I.V. continue, les inhibiteurs des canaux calciques (nifédipine),

les bêta-2 agonistes (perfusion I.V. de salbutamol), la nitroglycérine, l'atosiban (antagoniste des récepteurs à l'ocytocine, non disponible au Canada) et les AINS (indométacine)²². En pratique, la nitroglycérine n'est pas utilisée en raison du peu de données attestant son efficacité; le MgSO_4 et le salbutamol ne sont plus utilisés en raison des effets indésirables associés. La nifédipine est l'option de traitement de premier recours.

La posologie de la nifédipine à courte action est de 30 à 40 mg sur 1 heure (10 à 20 mg pour une dose, puis 10 mg par voie orale à répéter toutes les 20 minutes pour deux doses), suivis de 20 mg po tid pour une durée de 24 à 48 heures. Une autre possibilité, après l'administration de la dose initiale de 30 à 40 mg, est d'administrer la formulation XL à raison de 30 mg po bid, pour une durée de 24 à 48 heures.

L'indométacine est aussi utilisée comme tocolytique. Rappelons que son utilisation est contre-indiquée à partir de 32 semaines. Étant donné que l'indométacine a été associée à un risque accru de certaines complications néonatales lorsque la naissance a lieu dans les 72 heures suivant la tocolyse (syndrome de détresse respiratoire, hémorragie intraventriculaire, entérocolite nécrosante), cet agent est utilisé en deuxième intention (avant 32 semaines de grossesse).

En ce qui a trait à la tocolyse de maintien, même si les résultats de quelques études sont prometteurs, les biais inhérents à ces études font qu'actuellement il n'y a pas de place pour l'utilisation de routine d'un traitement de maintien qui serait poursuivi au-delà de 48 heures.

Troubles hypertensifs

La prise en charge des troubles hypertensifs est un sujet trop vaste pour être discuté dans cet article. Le lecteur désirant approfondir ses connaissances sur le sujet peut se référer à la plus récente directive clinique de la SOCG, accessible sur son site Web (www.sogc.org)²⁶.

Rappelons que les patientes hypertendues, présentant des signes et des symptômes de complications sévères, devraient être adressées rapidement à un médecin pour une prise en charge spécialisée pouvant inclure un accouchement.

Parmi les signes et les symptômes nécessitant d'adresser la patiente en urgence à un médecin, mentionnons :

- Tension artérielle systolique ≥ 160 mm Hg ou tension artérielle diastolique ≥ 110 mm Hg selon au moins deux mesures prises à 15 minutes d'intervalle, en utilisant le même bras
- Dyspnée, douleurs thoraciques
- Douleurs épigastriques (ces douleurs ne sont pas soulagées par la prise d'antiacides)
- Oligurie/anurie
- Vision embrouillée/scotomes
- Céphalées sévères de novo ou inhabituelles

Le HELLP, un syndrome associant une hémolyse à une augmentation des enzymes hépatiques (*elevated liver enzymes*) et à une thrombocytopénie (*low platelet*) peut être une complication d'un trouble hypertensif ou apparaître indépendamment. Les patientes atteintes d'un HELLP peuvent avoir des douleurs épigastriques importantes qui ne sont pas soulagées par la prise d'antiacides.

Rappelons que l'hypertension en grossesse se définit par une TA $\geq 140/90$ mm Hg. Toute patiente enceinte qui présente une TA $\geq 140/90$ mm Hg selon au moins deux mesures prises à 15 minutes d'intervalle, en utilisant le même bras, doit aussi consulter un médecin.

Conclusion

Le pharmacien est appelé à conseiller les femmes enceintes sur la pharmacothérapie et la gestion des effets indésirables associés au traitement de diverses complications obstétricales. En tant que professionnel de la santé de première ligne, il est important qu'il puisse reconnaître les situations cliniques nécessitant d'adresser une patiente à un médecin. Le maintien de connaissances à jour dans ce domaine spécialisé aide à maintenir la concordance du message d'un professionnel à l'autre et à mieux collaborer dans la prise en charge concertée des femmes enceintes. ■

Références

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

1. Gouvernement du Québec, Institut de la statistique du Québec. Le bilan démographique du Québec. Édition 2014. [En ligne. Page consultée le 16 avril 2015.]; <http://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/population-demographie/bilan2014.pdf>
2. Murtaza UI, Ortmann MJ, Mando-Vandrick J, et coll. Management of first-trimester complications in the emergency department. *Am J Health-Syst Pharm* 2013; 70: 99-111.
3. Doré N, Le Hénaff D. Mieux vivre avec notre enfant de la grossesse à deux ans, guide pratique pour les mères et les pères. Québec : Institut national de santé publique du Québec, 2015, 776 pages (www.inspq.qc.ca/mieuxvivre/).
4. Ferreira E, Caron N. Nausées et vomissements. Dans : Ferreira E, Martin B, Morin C. Grossesse et allaitement : Guide thérapeutique. 2e édition. Montréal : Éditions du CHU Sainte-Justine, 2013 : 471-89.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin #94. Medical management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008; 111(6): 1479-85.
6. **Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Medical treatment of ectopic pregnancy: A committee opinion. Fertil Steril 2013; 100: 638-44.**
7. Hale TW, Rowe HE. Medications & Mothers' Milk. 16^e édition. Hale Publishing, 1275 pages.
8. National Institutes of Health, Drugs and lactation database (Lactmed).[En ligne. Page consultée le 19 avril 2015.]; <http://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm>

9. Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, et coll. The medical management of ectopic pregnancy: A meta-analysis comparing “single dose” and “multidose” regimens. *Obstet Gynecol* 2003; 101(4): 778-84.
10. Barnhart K, Hummel AC, Sammel MD, et coll. Use of “2-dose” regimen of methotrexate to treat ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2007; 87(2): 250-6.
11. BC Cancer Agency. Safe disposal of waste at home after chemotherapy. Dans: Cancer drug manual. 1994. [En ligne. Page consultée le 24 avril 2015.], <http://www.bccancer.bc.ca/>
12. **American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion No. 427: Misoprostol for postabortion care. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 465-8.**
13. Gemzell-Danielsson K, Ho PC, Gomez Ponce de Leon R, et coll. Misoprostol to treat missed abortion in the first trimester. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 99: S182-5.
14. Elati A, Weeks AD. The use of misoprostol in obstetrics and gynaecology. *BJOG* 2009; 116 (Suppl. 1): 61-9.
15. Tang J, Kapp N, Dragoman M, et coll. WHO recommendations for misoprostol use for obstetric and gynecologic indications. *Int J Gynaecol Obstet* 2013; 121(2): 186-9.
16. Shmorgun D, Claman P; Comité sur les directives communes SOGC-SCFA. Diagnostic et prise en charge du syndrome d’hyperstimulation ovarienne. *J Obstet Gynaecol Can* 2011; 33 (11, suppl. élec. A): S1-9.
17. Tan BK, Mathur R. Management of ovarian hyperstimulation syndrome. Produced on behalf of the BFS policy and practice committee. *Human Fertil (Camb)* 2013; 16 (3): 151-9.
18. Chan W-S, Rey E, Kent NE; Groupe de travail sur la directive clinique traitant de la TEV pendant la grossesse. Thromboembolie veineuse et traitement antithrombotique pendant la grossesse. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; 36(6): e1-32.
19. Agence de la santé publique du Canada. Indicateurs de la santé périnatale au Canada 2013: un rapport du Système canadien de surveillance périnatale. Ottawa, 2013, 84 pages.
20. Newnham JP, Dickinson JE, Hart RJ, et coll. Strategies to prevent preterm birth. *Front Immunol* 2014; 5: 584 (12 p.).
21. Roberts D, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Review* 2006, Issue. Art. No: CD00454.
22. **American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin N° 127. Management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2012; 119(6): 1308-17.**
23. **American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin N° 139. Premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2013; 122(4): 918-30.**
24. Royal College of Obstetricians & Gynecologists. Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality. Green-top guideline N° 7; 2010: 13 pages.
25. Crane J; Maternal-fetal medicine committee. SOGC committee opinion No.122. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *J Obstet Gynaecol Can* 2003; 25(1): 45-8.

- 26.** Magee LA, Pels AP, Helewa M, et coll. SOGC clinical practice guideline N° 307. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: Executive summary. J Obstet Gynaecol Can 2014; 36(5): 416-38.
- 27. Money DM, Allen VM. Directive clinique de la SOGC – Prévention de l’infection néonatale à streptocoques du groupe B d’apparition précoce. J Obstet Gynaecol Can 2013; 35 (suppl 10. élec.B): e1-11.**
- 28.** Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease, revised guidelines from CDC, 2010. MMWR 2010; 59(RR-10): 1-32.
- 29.** Magee L, Sawchuck D, Synnes A, et coll. SOGC clinical practice guideline. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection. J Obstet Gynaecol Can 2011; 33(5): 516-29.



eCortex.ca

Répondez à cette question en vous rendant sur eCortex..

Date limite : 24 mai 2016. Donne 4 UFC.

5. Concernant l'utilisation du misoprostol pour un avortement spontané incomplet au premier trimestre, lequel des énoncés suivants est vrai ?

- A** Des saignements vaginaux sont à prévoir pour une durée d'environ deux semaines, et peuvent persister tout en étant plus légers par la suite.
- B** La posologie la plus souvent recommandée est de 400 mcg par voie intravaginale aux 8 heures, pour deux doses.
- C** À la suite de l'administration de misoprostol, si la patiente n'a pas expulsé les produits de conception après 48 heures, on devra soit répéter le traitement, soit procéder à un curetage.
- D** La fièvre, les frissons et la constipation sont les effets indésirables les plus fréquents du misoprostol.
- E** Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ne devraient pas être utilisés comme analgésiques car ils peuvent diminuer l'efficacité du misoprostol.

6. Lequel des conseils suivants ne fait pas partie des recommandations pertinentes à faire chez une femme qui vient de recevoir une dose de méthotrexate pour une grossesse ectopique ?

- A** Cesser la prise d'acide folique durant le traitement.
- B** Les effets indésirables pouvant se présenter incluent des maux d'estomac, des nausées, des vomissements, une inflammation de la muqueuse buccale, des douleurs abdominales et des saignements vaginaux d'intensité légère à modérée.
- C** Il est recommandé d'éviter l'exposition au soleil durant le traitement.

Suite des questions à la page suivante

- D** Il est généralement recommandé d'attendre au moins un an après un traitement de méthotrexate pour tomber enceinte.
- E** Une douleur sévère et persistante, une fièvre ou d'autres signes d'infection font partie des symptômes nécessitant d'adresser une patiente à son médecin.

7. Une femme enceinte de 33 semaines se trouve à l'unité des naissances en travail pré-terme avec risque d'accouchement imminent. Sa grossesse se déroulait sans complication jusqu'à maintenant, elle est en bonne santé et ne prend pas de médicament. Lequel des traitements suivants pourrait être indiqué pour prévenir des complications néonatales ou tenter de retarder l'accouchement ?

- A** Clindamycine IV
- B** Méthylprednisolone IM
- C** MgSO₄ en perfusion IV
- D** Nifédipine PO
- E** Indométhacine IR

8. Dans laquelle des situations suivantes une femme enceinte devrait-elle rapidement (dans la journée) consulter un médecin ?

- A** Tension artérielle de 130/80 mm Hg (grossesse de 30 semaines).
- B** Saignements vaginaux plus abondants qu'une menstruation normale pour plus de 24 heures suivant un traitement par misoprostol (traitement d'un avortement incomplet, grossesse de sept semaines).
- C** Nausée et vomissements trois fois par jour depuis une semaine, sans signe de déshydratation (grossesse de six semaines).
- D** Impression de diminution de la diurèse avec douleur abdominale, nausée et vomissements chez une patiente ayant reçu des gonadotrophines et de l'hCG (transfert d'embryon à venir).
- E** Fièvre de 38,3 °C soulagée par la prise d'acétaminophène dans les 24 heures suivant un traitement par misoprostol.

9. Chez une femme enceinte de 27 semaines de grossesse et présentant une rupture prématurée préterme des membranes, tous les traitements suivants pourraient être débutés sauf un. Lequel ?

- A** Repos au lit
- B** Ampicilline 2 g intraveineux toutes les 6 heures pour 48 heures, suivie d'amoxicilline 250 mg par voie orale toutes les 8 heures pour 5 jours.
- C** Érythromycine 250 mg intraveineux toutes les 6 heures pour 48 heures, suivie de 333 mg par voie orale toutes les 8 heures pour 5 jours.
- D** Bétaméthasone 12 mg IM toutes les 24 heures pour 2 doses.
- E** Progestérone micronisée 200 mg par voie intravaginale HS.



Québec
Pharmacie

La référence en formation continue

eCortex.ca

ÉDITRICE

Caroline Bélisle, 514 843-2569, caroline.belisle@rci.rogers.com

DIRECTRICE DE LA RÉDACTION

Caroline Baril, 514 843-2573, caroline.baril@rci.rogers.com

ÉQUIPE ÉDITORIALE

RÉDACTEUR EN CHEF

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

RÉDACTRICE EN CHEF ADJOINTE

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

DIRECTION ARTISTIQUE

Dino Peressini

CHEF D'ÉQUIPE, SERVICE DES APPLICATIONS NUMÉRIQUES

Frédéric Parenteau

CHEF DE PUPITRE WEB

Anne Hébert

INTÉGRATEUR WEB

Jonathan Favreau

COORDONNATRICE GROUPE SANTÉ

Audrey Rivest

COMITÉ DE RÉDACTION

Avez-vous entendu parler de...

Caroline Sirois, B. Pharm., M. Sc., Ph. D.

Marie-Sophie Jobin, B. Pharm., M. Sc.

À vos soins

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

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

À votre service sans ordonnance

Nancy Desmarais, B. Pharm.

Julie Martineau, B. Pharm.

Place aux questions

Noura A. Shahid, B. Pharm.

Les pages bleues

Stéphanie Biron, B. Pharm.

Sarah Girard, Pharm. D.

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

Pharmacovigilance

Vicky Gélinas, B. Pharm., M. Sc.

Retombées des pharmaciens

Nicolas Paquette-Lamontagne

PUBLICITÉ

DIRECTEURS DE COMPTES

MONTRÉAL

Josée Plante, 514 843-2953

Pauline Shanks, 514 843-2558

Nancy Dumont, 514 843-2132

TORONTO

Teresa Tsuji, 416 764-3905

Norman Cook, 416 764-3918

Scott Tweed, 1 800 668-8151

GESTIONNAIRE, PRODUCTION

Alex Gratton, 514 843-2533

COORDONNATRICE DE LA PRODUCTION

Maria Tomasino, 514 843-2147

LES ÉDITIONS ROGERS MEDIA

Steve Maich, premier vice-président
et directeur général

Garth Thomas, premier éditeur exécutif

Janet Smith, éditrice exécutive, Groupe Santé

Rick Campbell, directeur des rédactions,
Groupe Santé

ABONNEMENT OU CHANGEMENT D'ADRESSE

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

Pour nous joindre :
quebecpharmacie@alldata.com

Québec Pharmacie est diffusée 6 fois l'an
par Rogers Media.

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

*vous remercie et
vous donne rendez-vous
pour le numéro de juin – juillet.*

N'hésitez pas à exprimez votre opinion !

