



QP

Québec
Pharmacie

La référence en formation continue

Juillet - août 2017 | vol. 64 | n° 4

Traitement de l'infertilité

LE RÔLE DU PHARMACIEN
COMMUNAUTAIRE DANS
LES PROTOCOLES



**Prothèse articulaire totale :
l'antibioprophylaxie appropriée ?**

**Traitement pour les dysfonctions
sexuelles chez la femme**

**Mise à jour sur l'hypersensibilité
aux β -lactamines (partie 2 de 2)**

4 UFC DE L'OPQ

eCortex~~x~~.ca

Éditorial

La valeur
des choses

À vos soins

L'antibioprophylaxie
chez les porteurs
d'une prothèse
articulaire totale,
est-elle appropriée ?

Place aux questions

Quel est le rôle
du pharmacien com-
munautaire dans les
protocoles de traite-
ment d'infertilité ?

À votre service sans ordonnance

Le Zestra^{MD} pour le
traitement des dys-
fonctions sexuelles
chez la femme

Les pages bleues

Mise à jour sur
l'hypersensibilité
aux β -lactamines
(partie 2 de 2)



QUESTIONS DE
FC 

répondez sur
eCortex 



La valeur des choses

Les récents articles de journaux concernant l'entente sur les médicaments génériques, la sortie du nouveau cadre des groupes de médecine de famille apportant un maximum au taux horaire du pharmacien et la mise en place en septembre prochain de la facture détaillée m'ont inspiré cette réflexion sur la valeur des choses.

Qu'est-ce qui dicte cette valeur? Dans notre société capitaliste, notre première pensée se dirige vers le prix. Cette orientation « naturelle » pose déjà un problème, elle implique que tout ce qui ne coûte rien (biens ou services) n'a aucune valeur. Second paradoxe, une chose peut avoir une valeur sous un angle, mais pas sous un autre. Ainsi, le patient assuré à 100 % aura ses médicaments sans frais (et non gratuits), mais la société, elle, en assumera le coût. Le patient, qui ne paye pas, y associera-t-il une valeur, lui?

Une autre approche pourrait consister à estimer la valeur en déterminant combien celui qui reçoit serait prêt à payer. D'une façon purement rationnelle, la valeur que nous serions prêts à payer pour une chose devrait être, au moins légèrement, inférieure aux bénéfices que nous souhaitons en tirer. À titre d'exemple, les patients devraient accepter de payer 16 \$ pour une consultation « loi 41 » à la pharmacie, car elle leur permettrait de gagner du temps (plusieurs heures) et d'éliminer le déplacement, le stationnement, etc. Pourtant, cette logique ne semble pas être celle de tous les patients... « L'habitude » de la gratuité influe donc sur la valeur des choses.

À cela s'ajoute la concurrence, qui limite l'escalade des prix, ce qui est primordial, notamment quand on parle de biens « essentiels ». Le tout s'ajustant en fonction du principe de l'offre et de la demande.

Ces principes s'appliquent aux médicaments sous la forme de pharmacoeconomie : l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) émet un avis en fonction du montant que le produit permettrait d'économiser dans d'autres sphères, par rapport aux autres traitements existants. Selon cette analyse, les

médicaments, dont l'INESSS recommande la prise en charge par le Régime général d'assurance médicaments du Québec, permettraient au gouvernement d'économiser. Étrangement, l'image des médicaments que renvoie le gouvernement au public est toujours celle d'une dépense, et ce, bien plus que les hospitalisations, les consultations, les tests sanguins ou les examens radiologiques...

En ce qui concerne les génériques, comment les prix de ces médicaments sont-ils déterminés ? Ce sont les gouvernements provinciaux qui décident des prix, par paliers, en pourcentages arbitraires du prix de « l'original » (donc, du montant que nous étions prêts à payer lors de sa mise sur le marché), indépendamment des coûts de production. Le Québec, grâce à sa politique du prix le plus bas, bénéficie toujours du meilleur tarif des autres provinces. Les molécules pour lesquelles la marge est plus importante seront donc fabriquées par beaucoup de compagnies, les autres, moins. Au final, la « main invisible » dont nous parle actuellement le ministre de la Santé, ce sont les gouvernements eux-mêmes qui l'ont neutralisée. La stratégie des appels d'offres, c'est vrai, pourrait permettre de rétablir cette concurrence, mais à quel prix ?

Et mon patient dans tout cela, quelle valeur associe-t-il à son traitement ? Intuitivement, on peut penser à l'amélioration de sa qualité de vie. Malheureusement, tous les médicaments n'ont pas un effet immédiat ou pouvant être ressenti par le patient. Il reste alors la confiance en son médecin et son pharmacien qui lui affirment que « c'est bon pour lui »... Si les patients recevaient la somme d'argent correspondant à la valeur de leurs traitements, combien iraient réellement la dépenser pour payer leurs médicaments ?

J'en viens à une question étrange : le patient est-il la bonne personne pour juger de la valeur de son traitement ?

Aujourd'hui, je n'ai abordé que l'aspect de la valeur du médicament. Il reste à discuter de la valeur du service pharmaceutique... ■

Texte rédigé par **Fatima-Zohra Kettani, Carlos Castro Ruiz, Marcio De Paula, Hussein Ahmad** et **Johanna Velásquez**, étudiants au programme de Qualification en pharmacie, Université de Montréal.

Révision: Christophe Augé, pharmacien, M. Sc., Ph. D. en chimie thérapeutique, pharmacien communautaire à Sherbrooke, chargé de cours au QeP à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal.

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

Texte original soumis le 8 juin 2017.

Texte final remis le 5 juillet 2017.

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

Responsables de cette chronique :

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

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

L'antibioprophylaxie chez les porteurs d'une prothèse articulaire totale, est-elle appropriée ?

Discussion

L'antibioprophylaxie consiste en l'administration d'un antibiotique afin de prévenir le développement d'une infection locale, générale ou à distance. Elle s'utilise donc en l'absence de tout foyer infectieux et consiste généralement en l'administration, par



Objectifs d'apprentissage

1. Évaluer la pertinence d'utiliser une prophylaxie antibiotique avant une intervention dentaire chez les porteurs de prothèses orthopédiques selon les données probantes actuelles.
2. Rappeler brièvement les indications d'une antibioprophylaxie avant une intervention dentaire.



Présentation du cas clinique

Monsieur GB, 68 ans, patient bien connu à la pharmacie, se présente avec une ordonnance d'amoxicilline, soit 2 g po, à prendre 1 heure avant l'extraction dentaire qu'il doit subir le lendemain. Son dentiste n'a pas prescrit de renouvellement, car, lui a-t-il dit, grâce à la loi 41, son pharmacien pourrait s'en charger au besoin. Le patient est porteur d'une prothèse totale de la hanche droite et a subi un pontage coronarien en 2014.

voie systémique, d'une dose unique d'antibiotique dans l'heure qui précède l'acte invasif¹. La prophylaxie est indiquée entre autres chez les patients qui subissent une chirurgie contaminée, ainsi que chez ceux qui sont à haut risque d'endocardite². Qu'en est-il des patients avec des prothèses articulaires totales?

Les arthroplasties de la hanche et du genou sont des chirurgies qui visent à améliorer l'état fonctionnel et la qualité de vie des patients concernés, soit environ 113 000 Canadiens chaque année. Entre 2009-2010 et 2014-2015, le nombre de remplacements de la hanche et du genou a augmenté au Canada de 20 % et 20,3 % respectivement³.

Compte tenu des implications fonctionnelles, économiques et sociales considérables de l'infection d'une prothèse totale du genou ou de la hanche, il était d'usage jusqu'en 2012 de prescrire une prophylaxie d'amoxicilline, de céphalexine 2 g ou de clindamycine 600 mg *per os* 30 à 60 minutes avant une intervention dans la sphère buccale. Cette directive⁴ reposait sur la volonté, légitime, d'éviter une complication infectieuse, selon une logique identique à celle des recommandations pour la prophylaxie de l'endocardite.

Toutefois, il n'existe à ce jour aucune donnée probante sur l'efficacité d'une telle prophylaxie. Les données actuelles montrent que les pathogènes associés habituellement aux infections hématogènes de prothèses ne proviennent pas de la bouche, mais plutôt du système urinaire, gastro-intestinal, ou de la peau. Aussi, les streptocoques du groupe viridans, un des germes classiques de l'endocardite d'origine dentaire, sont rarement à l'origine des infections de prothèse⁵.

Les infections de prothèse attribuées à un traitement dentaire sont très rares. Quatre vastes études rétrospectives, comprenant 1 855 à 3 490 patients chacune, ont relevé un taux d'infection de prothèse orthopédique d'origine dentaire variant entre 0,005 % et 0,2 %⁵. Enfin, la plupart des bactériémies transitoires d'origine bucco-dentaire ne sont pas liées aux interventions dentaires; elles surviennent avec le brossage des dents ou la mastication d'un chewing-gum, l'utilisation du fil dentaire ou spontanément, au quotidien⁵.

La prophylaxie antibiotique ne prévient donc pas une infection de la prothèse par des bactéries d'origine buccale⁵. L'antibiotique crée un déséquilibre de la flore intestinale, et les doses répétitives pourraient aboutir à une émergence de pathogènes

résistants. Face à cet état de fait, on comprend que le traitement antibiotique prophylactique ne présente pas un bon rapport coût/efficacité⁵.

Ainsi, devant l'absence de preuves fiables établissant un lien entre la flore bucco-dentaire et l'infection des prothèses articulaires, les nouvelles recommandations, aussi bien américaines que canadiennes, établissent que la prophylaxie antibiotique avant une intervention dentaire n'est pas indiquée pour la plupart des patients ayant subi une arthroplastie totale, ni pour les patients porteurs de tiges, de plaques ou de vis orthopédiques, et comporte même un risque d'effets indésirables. Une bonne hygiène dentaire demeure la meilleure prévention avant une intervention^{5,6,7}.

S M. GB doit subir une extraction dentaire.

O

- Homme de 68 ans. Poids : 87 kg. Taille : 1,70 m. IMC : 30. Clcreat : 100 mL/min
- Aucune allergie
- Nouvelle prescription d'amoxicilline 2 g po 1 h avant le rendez-vous chez son dentiste.
- Antécédents :
 - Chirurgie de remplacement total de la hanche droite en 2015
 - Pontage coronarien antérieur en 2014
 - Hypertension artérielle et hypercholestérolémie depuis 2005
- Ancien fumeur (a cessé de fumer en 2014)
- Traitement régulier : métoprolol 25 mg 1 co po bid, hydrochlorothiazide 25 mg 1 co po die, ramipril 5 mg 1 co po die, atorvastatine 80 mg 1 co po die, AAS 80 mg po die. L'observance semble adéquate. Nitroglycérine 0,4 mg S/L PRN (en attente au dossier).

A M. GB a subi un pontage coronarien et est porteur d'une prothèse totale de la hanche droite. La prophylaxie (amoxicilline 2 g, 30 à 60 minutes avant l'intervention) n'est toutefois plus envisagée dans le cas des arthroplasties totales, car il n'y a aucune donnée probante sur l'efficacité d'une telle pratique. Pour ce qui est de la prophylaxie de l'endocardite bactérienne, elle n'est recommandée que pour les patients à haut risque d'endocardite, ce qui exclut ceux ayant eu un pontage coronarien. Par ailleurs, il existe des risques importants liés à l'usage non rationnel des antibiotiques; l'INESSS recommande donc de limiter leur usage aux conditions appropriées.

P

- Prendre contact avec le dentiste pour valider l'indication de l'antibiotique. Lui expliquer que, selon les recommandations actuelles, l'antibioprophylaxie n'est plus indiquée chez les porteurs d'une prothèse totale ni chez les patients avec pontage coronarien. Opinion pharmaceutique.
- Expliquer à M. GB l'inutilité de l'antibioprophylaxie dans son cas et renforcer l'importance d'une bonne hygiène buccale péri-interventionnelle et quotidienne comme mesure préventive des infections.
- Documenter dans le dossier du patient.

Dans des cas exceptionnels (comme chez les patients présentant de multiples facteurs de risque d'une diffusion septique avec infection consécutive de la prothèse articulaire), une antibiothérapie prophylactique peut être envisagée. Ces cas, qui impliquent généralement l'existence d'un état d'immunosuppression de base (cancer, prise d'immunosuppresseurs, VIH), devraient faire l'objet de discussions avec des spécialistes et être pris en charge au sein d'un centre multidisciplinaire^{5,6}.

Un historique de pontage coronarien ne constitue pas non plus une indication pour une antibioprophylaxie. En fait, aucune étude clinique n'a démontré que les antibiotiques en prophylaxie empêchaient l'endocardite après des interventions invasives. Seules des études observationnelles sont disponibles avec des données contradictoires en termes de bénéfice thérapeutique⁸. Toutefois, les lignes directrices québécoises⁹ favorisent le recours à une prophylaxie uniquement chez les patients à haut risque d'endocardite : porteurs de valves cardiaques prothétiques ou de matériel prothétique utilisé pour la réparation de valves cardiaques, patients avec antécédent d'endocardite infectieuse ou historique de cardiopathie congénitale, patients avec greffe cardiaque et ceux ayant développé une valvulopathie cardiaque. Notons que seuls les porteurs de valves cardiaques prothétiques peuvent bénéficier de la prescription, selon la loi 41.

En général, la décision de prescrire ou non une antibioprophylaxie de l'endocardite doit être individualisée, en tenant compte de l'état cardiaque du patient, du type d'intervention ou d'instrumentation, et des circonstances particulières. Les antibiotiques ont contribué à réduire la morbidité et la mortalité associées aux maladies infectieuses au cours des dernières décennies. Néanmoins, une hausse

Opinion pharmaceutique

Bonjour Docteur,

Je vous sou mets à nouveau le cas de M. GB, porteur d'une prothèse de la hanche totale et ayant subi un pontage coronarien. À la suite de notre discussion concernant la prescription d'amoxicilline 2 g 1 heure avant son rendez-vous, nous avons convenu de ne pas servir l'antibioprophylaxie. En effet, à la suite des nouvelles recommandations, la prophylaxie antibiotique de routine avant une intervention dentaire chez les patients porteurs d'une prothèse articulaire totale n'est plus indiquée en raison du manque de données probantes sur son efficacité et du risque d'effets indésirables. Le pontage coronarien ne constitue pas non plus une indication de prophylaxie pour l'endocardite. J'ai rappelé à M. GB qu'une bonne hygiène dentaire demeure la meilleure prévention possible.

Je vous remercie de votre collaboration et reste à votre disposition si vous désirez des informations supplémentaires.

Cordialement,
Le Pharmacien

préoccupante de la résistance aux antibiotiques a été constatée, principalement à la suite de leur utilisation élargie et non optimale. Promouvoir l'usage rationnel des antibiotiques et favoriser l'enseignement clinique sont deux priorités, et le pharmacien joue un rôle très important dans ce sens.

Acte pharmaceutique facturable

Empêcher la prise d'un médicament prescrit pour cause d'inefficacité. ■

Références

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

1. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. (AFSSAPS). [En ligne.] Paris (FR) : AFSSAPS; 2011. Recommandations de bonne pratique. Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire. [Cité le 29 juin 2017.] http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/adaa00a42032d7120262d3c1a8c04a60.pdf
2. Université catholique de Louvain (UCL-Bruxelles). Prophylaxie antibiotique. [En ligne.] Mars 2008. [Cité le 29 juin 2017.] <http://www.farm.ucl.ac.be/FARM2129/Vanbambeke/pharmacotherapie/14-prophylaxie-NB-1-dia-page.pdf>
3. Institut canadien d'information sur la santé (ICIS) [En ligne.] Ottawa (ON) : ICIS; [Modifié en avril 2016; cité le 29 mars 2017.] [Environ deux écrans.] <https://www.cihi.ca/fr/arthroplasties>
4. **Ordre des dentistes du Québec : Mise au point au sujet de l'antibiothérapie prophylactique chez les patients ayant subi une arthroplastie totale du genou ou de la hanche et devant subir des interventions dentaires.** [En ligne.] Janvier 2013 [Cité le 29 juin 2017.] http://www.odq.qc.ca/portals/5/fichiers_publication/politiques/odq_antibiotherapie_fb.pdf
5. Sendi P, et coll. Patients porteurs de prothèses articulaires : prophylaxie antibiotique avant les interventions dentaires. Forum médical suisse. [En ligne.] 2016 [Cité le 29 juin 2017.] 16(37) : 764-70. http://www.swissorthopaedics.ch/images/content/Empfehlungen/Antibiotika_09_16/F-prophylaxieantibiotiqueavantlesinterventionsdentaires.pdf
6. Sollecito TP, Abt E, Lockhart PB, Truelove E, Paumier TM, Tracy SL, et coll. **The use of prophylactic antibiotics prior to dental procedures in patients with prosthetic joints: Evidence-based clinical practice guideline for dental practitioners: A report of the American Dental Association Council on Scientific Affairs.** J. Am. Dent Assoc. 2015; 146(1): 11-6 e8.
7. CDA-ADC. [En ligne.] Ottawa (ON) : CDA-ADC; juin 2016. **Déclaration de consensus : Patients ayant subi une arthroplastie totale et nécessitant une intervention dentaire.** [Cité le 29 juin 2017.] https://www.cda-adc.ca/fr/about/position_statements/jointreplacement/
8. Sexton D, and Chu V. Antimicrobial prophylaxis for bacterial endocarditis. Wolters Kluwer-Uptodate. [En ligne.] 2017 [Cité le 29 juin 2017.] <https://www.uptodate.com/contents/antimicrobial-prophylaxis-for-bacterial-endocarditis>
9. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). [En ligne.] Québec (Qc) : INESSS; juin 2012. **Antibioprophylaxie de l'endocardite bactérienne.** [Cité le 29 juin 2017.] http://www.odq.qc.ca/Portals/5/fichiers_publication/politiques/endocardite_2012_web_FR.pdf

1. Parmi les énoncés suivants, lequel est vrai ?

- A.** La prescription d'une seule dose d'amoxicilline 2 g doit être envisagée comme prophylaxie chez les porteurs d'une prothèse articulaire totale avant une intervention dentaire.
- B.** Les pathogènes habituels de l'infection d'une prothèse articulaire sont de provenance buccale.
- C.** L'antibioprophylaxie est indiquée chez les personnes à haut risque d'endocardite comme chez celles qui ont subi un pontage coronarien.
- D.** Une bonne hygiène buccale est davantage recommandée que l'antibioprophylaxie avant une intervention dentaire chez les patients ayant une arthroplastie totale.

Texte rédigé par **Thi Thanh Yen Nguyen**, B. Pharm., DESS, pharmacienne d'officine et consultante, Synergix Conseil, Ville de Montréal.

Révision : Thina Nguyen, B. Pharm., pharmacienne propriétaire, ville de Montréal.

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

Texte original soumis le 17 juin 2017.

Texte final remis le 18 juillet 2017.

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

Responsable de cette chronique :



Sandra Bélanger, B. Pharm.



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

Quel est le rôle du pharmacien communautaire dans les protocoles de traitement d'infertilité ?

Le rôle du pharmacien dans la gestion de l'infertilité a pris un envol rapide ces dernières années, et il continue d'évoluer sans cesse avec les protocoles de traitement de plus en plus complexes. Cette complexité nécessite qu'une attention accrue soit accordée aux détails non seulement de la part des pharmaciens qui reçoivent les ordonnances en communautaire, mais des patients eux-mêmes. Le pharmacien joue



Objectifs d'apprentissage

1. Identifier les causes d'infertilité.
2. Maîtriser les traitements d'infertilité et les principaux effets indésirables.
3. Connaître la place du pharmacien dans le domaine de l'infertilité.

I Principales causes d'infertilité chez l'homme et la femme^{8,9}

Homme	Femme
Troubles médicaux : blocage du mouvement des spermatozoïdes ¹⁰ , mauvaise qualité des spermatozoïdes (p. ex., leur motilité et leur forme), L'absence ou un faible taux de spermatozoïdes	Troubles ovulatoires : problème de production d'ovules (irrégularité ou absence de cycles menstruels), ménopause précoce (avant 40 ans), hyperprolactinémie, syndrome ovarien polykystique
Varicocèle : veine élargie du testicule causant un trouble vasculaire (cause la plus fréquente de la stérilité masculine, bien que cette théorie soit controversée ¹⁰)	Anomalies utérines : présence de fibromes ou de polypes
Infections : infection transmissible sexuellement (ITS), telle que la chlamydia	Troubles tubulaires : trompe manquante ou occlusion
	Endométriose, se caractérisant par une prolifération de tissu endométrial autour des organes reproducteurs
Déséquilibre hormonal	Déséquilibre hormonal

un rôle crucial dans la gestion des médicaments prescrits et contribue ainsi à alléger les démarches du patient.

Le diagnostic de l'infertilité ainsi que le processus complexe de traitement multiforme peuvent entraîner un niveau de détresse accrue, voire de la dépression, chez certains patients ou couples en cours de traitement. Par conséquent, le simple fait d'écouter, de montrer de l'empathie et de fournir un soutien émotionnel sont des gestes simples mais extrêmement importants dans le travail quotidien du pharmacien avec les patients ayant à traverser de telles épreuves.

Des variations dans les critères pour établir le diagnostic d'infertilité ont été notés lorsque les chercheurs se sont rendu compte du grand nombre de couples qui étaient touchés par ce problème. Généralement, on parle d'infertilité lorsqu'une femme en âge de procréer ne parvient pas à tomber enceinte, bien qu'elle n'utilise aucune forme de contraception. En effet, l'infertilité est définie comme l'absence de conception après 12 mois de relations sexuelles régulières non protégées. Cette définition s'applique lorsque la femme est âgée de 35 ans ou moins. Par contre, si elle a 35 ans ou plus, elle est généralement considérée comme infertile après six mois d'incapacité à concevoir^{1,2}.

II Techniques de procréation assistée et médicaments associés^{8,11}

Situation clinique : induction de l'ovulation

Classe thérapeutique	Nom commercial	Nom chimique/ Composition	Effets indésirables les plus fréquents
Agoniste et antagoniste des estrogènes	Sérophène/ Clomid ^{MD}	Clomiphène	Bouffées de chaleur, malaises, distension ou ballonnements abdominaux ou pelviens, hypertrophie ovarienne, céphalées, nausées et vomissements, malaises mammaires, saignements utérins anormaux
Inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien	Femara ^{MD}	Létrozole	Troubles vasculaires (bouffées de chaleur, hypertension, troubles thrombo-emboliques), fatigue, œdème, myalgie, céphalées, vertiges, nausées, vomissements, constipation, saignements vaginaux
Gonadotrophines ADN recombinants	Gonal-F ^{MD}	Follitropine-alpha (FSH)	Rougeur au site d'injection (persiste 24 à 48 h), mastalgie ou douleurs mammaires, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs ou crampes abdominales, céphalées, kystes ovariens, changements d'humeur, douleur au dos, syndrome hyperstimulation ovarienne (SHSO), grossesse multiple 25 % à 35 % dans le cadre d'une induction d'ovulation (risque diminué par le transfert sélectif d'un seul embryon), incidence accrue de fausses couches et d'accouchements prématurés.
	Puregon ^{MD}	Follitropine-beta (FSH)	
Gonadotrophines humaines	Menopur ^{MD}	Ménotrophines (FSH/LH)	
	Repronex ^{MD}		
	Bravelle ^{MD}	Urofollitropines (FSH)	
Gonadotrophines	Lutrepulse ^{MD}	Acétate de gonadoréline	Réactions au site d'injection, hyperstimulation ovarienne, anaphylaxie, priapisme (homme : très rare < 0,01 %).

Une étude récente montre qu'au Canada 11,5 % à 15,7 % des couples sont aux prises avec l'infertilité⁴. Ces statistiques pointent à presque un couple sur six⁵. Ces taux ont grandement augmenté puisque les taux étaient de 5,4 % en 1984⁶ et de 8,5 % en 1992⁷. Par ailleurs, 42 % des cas sont de cause féminine, 33 % de cause masculine et 15 % de cause inexpliquée. Une étiologie mixte se présente dans 40 % des cas⁸.

Selon l'organisation américaine *Centre for Disease Control and Prevention* (CDC), 6 % des femmes mariées de 15 à 44 ans sont considérées comme infertiles et près de sept millions d'entre elles ont reçu une forme quelconque de traitement d'infertilité au cours de leur vie³. L'utilisation de médicaments améliorant la fertilité a

III Techniques de procréation assistée et médicaments associés^{8,11} Insémination intra-utérine et stimulation des ovaires pour la procréation assistée (p. ex. : fécondation *in vitro*)

Classe thérapeutique	Nom commercial	Nom chimique/ Composition	Effets indésirables les plus fréquents
Gonadotrophines ADN recombinant	Gonal-F ^{MD}	Follitropine-alpha (FSH)	Voir ci-haut
	Puregon ^{MD}	Follitropine-bêta (FSH)	
	Luveris ^{MD}	Lutropine(LH)	Rougeur au site d'injection (persiste < 48 h), mastalgie, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, céphalées, kystes ovariens, fatigue, SHSO, grossesses multiples (lors d'une induction d'ovulation).
Gonadotrophines humaines	Menopur ^{MD}	Ménotrophines (FSH/LH)	Voir ci-haut
	Repronex ^{MD}		
	Bravelle ^{MD}	Urofollitropines (FSH)	
Analogues de la GnRH	Depot Lupron ^{MD}	Acétate de leuprolide	Bouffées de chaleur, sautes d'humeur et sécheresse vaginale
	Synarel ^{MD}	Acétate de naféréline	
	Zoladex ^{MD}	Acétate de goséréline	

considérablement augmenté ces 30 dernières années, le rôle du pharmacien continuant de s'étendre dans cette spécialité de la pharmacie.

La fertilité dépend de plusieurs facteurs. Les facteurs de risque d'infertilité varient chez les deux sexes. L'infertilité est attribuable autant à l'homme qu'à la femme, voire aux deux⁹. Pour la femme, l'un des principaux facteurs de risque est l'âge. La fécondité des femmes diminue avec le temps, surtout après 35 ans. Les principales causes d'infertilité chez l'homme et la femme⁹ sont résumées dans le **tableau I**.

IV Techniques de procréation assistée et médicaments associés^{8,11} Maturation folliculaire et déclenchement de l'ovulation

Classe thérapeutique	Nom commercial	Nom chimique/ Composition	Effets indésirables les plus fréquents
Gonado-trophines chorionique (hCG)	Ovidrel ^{MD}	hCG-alpha recombinante	Douleur au site d'injection, ecchymoses au site d'injection, réaction au site d'injection, inflammation locale, douleurs abdominales, céphalées, fatigue, irritabilité, œdème, SHSO, kystes ovariens, nausées, vomissements
	Pregnyl ^{MD}	hCG urinaire	Douleur au site d'injection, céphalées, fatigue, irritabilité, œdème, SHO

Parmi les éléments communs qui peuvent affecter la santé générale et le mode de vie autant de l'homme que de la femme, et ainsi contribuer à augmenter le risque accru d'infertilité, figurent les maladies chroniques telles que le diabète, et leurs traitements, les traitements antérieurs contre le cancer, tels que la chimiothérapie, la radiothérapie et la chirurgie, la consommation d'alcool et de tabac, l'anorexie et l'obésité⁹.

Le traitement de l'infertilité dépend de plusieurs facteurs, dont le diagnostic, la durée de l'infertilité et l'âge. Tous ces facteurs affectant la fertilité devraient être gérés en conséquence. Les techniques de procréation assistée sont souvent utilisées pour aider les femmes atteintes à tomber enceintes, en association avec l'utilisation de médicaments pour améliorer les taux de réussite de la grossesse (**tableaux II, III et IV**).

Il est ainsi important de reconnaître que le rôle principal du pharmacien communautaire consiste à accompagner des patients à travers ces protocoles de traitement de plus en plus complexes et aux effets indésirables incommodes. Le pharmacien communautaire devient alors une excellente source d'information sur l'usage optimal des médicaments en infertilité et de gestion des effets indésirables non négligeables. Le pharmacien peut également aider à alléger le fardeau financier lié aux coûts élevés de nombreux médicaments en expliquant aux patients le processus de remboursement de la RAMQ et des assureurs privés. ■

Références

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

1. *Defining infertility*. ReproductiveFacts.org website. <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/infertility> Consulté le 28 mai 2017.
2. *Infertility FAQs*. CDC website. <http://www.cdc.gov/reproductivehealth/infertility/index.htm> Consulté le 28 mai 2017.
3. *Key statistics from the National Survey of Family Growth*. CDC website. http://www.cdc.gov/nchs/nsfg/key_statistics/i.htm#infertility Updated April 20, 2015. Consulté le 28 mai 2017.
4. **Bushnik T, et coll. Estimating the prevalence of infertility in Canada. *Human Reproduction* 2012 Mar; 27(3): 738-46.**
5. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/fertility/fertility.html> Consulté le 29 mai 2017.
6. Balakrishnan TR, Fernando R. Infertility among Canadians: An analysis of data from the Canadian Fertility Survey (1984) and General Social Survey (1990). In: *The Prevalence of Infertility in Canada: Research Studies of the Royal Commission on New Reproductive Technologies*. Ottawa: Minister of Supply and Services Canada, 1993,107-62.
7. Dulberg CS, Stephens T. The prevalence of infertility in Canada, 1991-1992: Analysis of three national surveys. In: *The Prevalence of Infertility in Canada: Research Studies of the Royal Commission on New Reproductive Technologies*. Ottawa: Minister of Supply and Services Canada, 1993, 61-106.
8. **Brochet M-S, et coll. Le petit guide en infertilité. CHU Sainte-Justine 2013; 1^{re} édition : 12.**
9. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/fertilite/fertilite.html> Causes de l'infertilité. Consulté le 29 mai 2017.
10. **Kantartzi PD, et coll. Male infertility and varicocele: Myths and reality. *Hippokratia*. 2007;11(3): 99-104.**
11. Monographies de produits, tel que consulté le 30 juin 2017. <https://www.e-therapeutics.ca/search>



eCortex.ca

Répondez à ces questions en vous rendant sur eCortex.

Date limite : 6 août 2018. Donne 4 UFC.

2. Parmi les facteurs de risque d'infertilité suivants, quels sont ceux qui affectent autant l'homme que la femme ?

- A. Les maladies chroniques, telles que le diabète.
- B. Les traitements contre le cancer, tels que la radiothérapie et la chimiothérapie.
- C. La consommation d'alcool.
- D. L'obésité.
- E. Toutes ces réponses.

Texte rédigé par **Andréanne Perreault**, pharmacienne Jean Coutu Berthierville, Pharm. D., microprogramme de 2^e cycle en gestion de pharmacie.

Révision scientifique : Geneviève Tirman, pharmacienne, B. Pharm., chargée d'enseignement à l'Université Laval, diplôme de 2^e cycle en pharmacie communautaire.

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

Texte original soumis le 19 décembre 2016.

Texte final remis le 8 mai 2017.

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 :



Nancy Desmarais, B. Pharm.



Julie Martineau, B. Pharm.

Le Zestra^{MD} pour le traitement des dysfonctions sexuelles chez la femme

Les dysfonctions sexuelles sont des troubles complexes et peu abordés avec les patients, hommes et femmes, en raison de leur caractère confidentiel. Ce sont des troubles psychologiques qui nécessitent d'être pris en compte afin d'offrir les options thérapeutiques les plus appropriées et d'augmenter possiblement la satisfaction sexuelle des patients.



Objectifs d'apprentissage

1. Se familiariser avec les dysfonctions sexuelles chez la femme.
2. Être en mesure de bien conseiller les femmes voulant utiliser le Zestra^{MD}.



Présentation du cas clinique 1/3

Hélène, 55 ans, se présente à votre pharmacie et demande à vous rencontrer en privé dans le bureau de consultation afin de vous exposer ses problèmes de relations sexuelles. Ménopausée depuis deux ans, elle dit ne pas avoir de désir sexuel et ne pas éprouver du plaisir lors des relations. Pourtant, tout se passe bien dans son couple. Elle en a déjà parlé à son médecin et celui-ci lui a dit n'avoir détecté aucun problème gynécologique. Dans son dossier, vous notez une prescription de calcium/vitamine D 500/1000 die, de venlafaxine 37,5 mg die, qu'elle dit utiliser pour contrôler ses bouffées de chaleur, et de rosuvastatine (Crestor^{MD}) 5 mg pour traiter une hypercholestérolémie familiale. Elle se demande si la médication pourrait être en cause.

Selon le DSM-5 paru en 2013, les dysfonctions sexuelles chez la femme englobent divers troubles, tels que le trouble de l'orgasme, le trouble de l'intérêt pour l'activité sexuelle ou l'excitation sexuelle, et le trouble lié à des douleurs génito-pelviennes ou à la pénétration¹. La prévalence est évidemment difficile à quantifier en raison de la nature intime des questions. Par contre, on estime qu'environ 10 % à 40 % des femmes en sont atteintes.

Il est important de mentionner que le précédent DSM (DSM-4) présentait une classification différente. Les troubles du désir sexuel et les troubles de l'excitation sexuelle sont désormais regroupés sous le vocable de « troubles de l'intérêt pour l'activité sexuelle ou de l'excitation sexuelle ». Quant aux troubles sexuels avec douleur, soit la dyspareunie et le vaginisme, ils sont maintenant définis comme des « troubles liés à des douleurs génito-pelviennes ou à la pénétration »².

Malgré tout, dans cet article, c'est la classification du DSM-4 qui prévaut, puisque les études et les références utilisées portent sur une classification des dysfonctions sexuelles chez la femme d'avant 2013. Notons que la prévalence chez les adultes américains (hommes et femmes) était alors d'environ 5 % à 14 %, et que les femmes étaient



I Classe de médicaments pouvant causer une diminution du désir sexuel chez la femme

- Antidépresseurs
- Antiandrogènes
- Antihypertenseurs
- Antipsychotiques
- Contraceptifs oraux
- Inhibiteur de la monoamine oxydase (A et B)

II Principaux ingrédients présents dans le Zestra^{MD5}

Ingrédients médicinaux (g/dose)	Principaux ingrédients non médicinaux
0,005 g Racine <i>Angelica pubescens</i>	Poudre de cacao
0,45 g <i>Borago officinalis</i> (huile de bourrache)	Saveur de framboise naturelle
0,0005 g <i>Coleus forskohlii</i> (40 % forskoline)	Vitamine C
0,3 g Graine <i>Oenothera biennis</i> (huile d'onagre)	Vitamine E

majoritairement les plus touchées, particulièrement celles qui avaient atteint l'âge de la ménopause, soit les 40-60 ans³.

En somme, les dysfonctions sexuelles se caractérisent par une difficulté à répondre sexuellement ou à obtenir du plaisir sexuel. Il s'agit d'un groupe hétérogène de troubles psychologiques qui doivent être diagnostiqués en tenant compte de plusieurs facteurs, dont la stimulation sexuelle. Une femme pourrait être atteinte d'un seul ou de plusieurs de ces troubles, ou plutôt d'un autre trouble mental non sexuel, ce qui complexifie le diagnostic et le traitement. Il existe plusieurs facteurs de risque liés aux traits psychologiques (p. ex., anxiété, attitudes négatives à l'égard de la sexualité, victime de violence sexuelle), à l'environnement (p. ex., problèmes relationnels, facteurs socioculturels) et à la physiologie (par exemple, affection médicale, infection vaginale). D'ailleurs, une cause non négligeable de dysfonctions sexuelles chez la femme est l'utilisation de certains médicaments. Cela amènera le médecin à poser un diagnostic différentiel, soit la dysfonction sexuelle induite par une substance (p. ex., abus d'alcool ou de drogues) ou par un médicament. Le **tableau I** dresse une liste non exhaustive des classes de médicaments les plus susceptibles de causer une diminution du désir sexuel chez la femme.

Il existe plusieurs traitements pour la dysfonction sexuelle chez la femme, mais aucun n'a obtenu l'indication officielle de Santé Canada. Quelques traitements, dont le remplacement hormonal (estrogène, testostérone et déhydroépiandrosterone), la médication non hormonale (bupropion, buspirone, sildénafil et amantadine) ainsi que des produits de santé naturels (Arginmax^{MD}, yohimbine, ginkgo biloba et Zestra^{MD}) permettent de traiter ce problème. Dans cet article, nous nous concentrons plus spécifiquement sur le Zestra^{MD}. Ce produit naturel, commercialisé par Orimed Pharma, a reçu l'homologation de Santé Canada en juillet 2012⁵.

Le Zestra^{MD} est une huile à utilisation topique qui contient plusieurs ingrédients botaniques. Le **tableau II** indique les ingrédients médicinaux et non médicinaux



**Présentation
du cas clinique**
2/3

Hélène a décidé de ne plus prendre d'autres médicaments, puisqu'elle est stabilisée grâce à la médication actuelle. Par ailleurs, elle dit avoir vu une publicité sur le Zestra^{MD} dans un magazine. Elle aimerait connaître votre avis sur le produit.

que l'on retrouve dans le produit. Le Zestra^{MD} sert à augmenter le plaisir sexuel, la chaleur, la sensibilité et la sensation, et facilite l'excitation sexuelle chez la femme lorsqu'il est appliqué sur les lèvres, le clitoris et l'ouverture vaginale⁶. L'huile d'onagre et l'huile de bourrache contiennent respectivement 9 % et 23 % d'acide gamma linoléique, métabolisé en prostaglandine E au site d'application. Ce processus est généralement connu pour augmenter le flux sanguin et la conduction nerveuse, provoquant ainsi un engorgement vulvaire⁷, et le désir par le fait même. De plus, la forskoline augmenterait les concentrations d'AMPc et de GMPc dans les tissus, et l'osthol, présent dans la racine d'*Angelica pubescens*, favoriserait à son tour cette augmentation par un effet additif. Il s'ensuivrait une diminution de la concentration du calcium intracellulaire, entraînant ainsi une vasodilatation locale.

Afin de prouver l'efficacité du produit, deux études ont été réalisées respectivement en 2003 et en 2010. La première était un essai clinique randomisé, mené en double aveugle, de façon croisée, contre placebo. Ce dernier avait pour but de mettre en évidence l'efficacité et la sécurité du Zestra^{MD} chez des femmes souffrant de dysfonctions sexuelles et chez celles n'en souffrant pas. Pour ce faire, on avait recruté 20 patientes caucasiennes âgées de 31 à 57 ans. Les femmes souffrant de troubles sexuels avec douleur, vaginisme, traumatisme sexuel, trouble de l'aversion sexuelle et anorgasmie, les femmes enceintes, celles qui allaient, prenaient un neuroleptique, du lithium ou du bupropion dans les trois derniers mois et celles, enfin, ayant une vaginite active avaient été exclues de l'étude. Les femmes recrutées devaient être prêtes à avoir des relations sexuelles au moins trois fois par semaine, à tenir un journal de bord et à remplir cinq questionnaires différents lors des visites de contrôle.

Au final, le résultat primaire de l'étude a été de démontrer que le Zestra^{MD} augmentait significativement la satisfaction de l'excitation sexuelle dans les deux groupes. Le résultat secondaire a également permis de montrer une augmentation significative du niveau d'excitation sexuelle dans les deux groupes⁸. De plus, il y a eu augmentation significative de la fréquence des orgasmes chez les femmes avec dysfonctions sexuelles. Par contre, aucune différence significative n'a été notée quant à la lubrification. En analysant à nouveau les résultats, les auteurs ont constaté qu'il n'y avait pas de différence significative entre les réponses chez les utilisatrices d'inhibiteurs sélec-



Conseils aux patientes⁷

Posologie

Le produit doit être utilisé cinq minutes avant la relation sexuelle. À utiliser aussi souvent que nécessaire, tous les jours ou avant toute relation sexuelle.

Mode d'utilisation

1. Ouvrir le sachet et mettre tout le contenu dans la paume de la main, ou injecter le produit de la pompe multidose dans la paume de la main en trois pressions.
2. Appliquer le contenu sur le clitoris et les lèvres vaginales tout en massant délicatement. Ne pas mettre dans le vagin. Si vous utilisez trop de produit, simplement rincez à l'eau. Il est important de ne pas trop utiliser de produit pour éviter une introduction dans le vagin.
 - Si vous désirez utiliser un lubrifiant lors de la relation sexuelle, il est important de l'appliquer au moins cinq minutes après le Zestra^{MD}.
 - À noter que les préservatifs de latex ne doivent pas être utilisés avec le produit, car le latex n'est pas compatible avec les substances huileuses. Il est nécessaire d'utiliser un préservatif de polyuréthane avec le produit.
 - Si vous le désirez, vous trouverez une vidéo d'application sur le site Internet du produit (<https://vimeo.com/133557732>).
 - Le Zestra^{MD} ne protège pas contre les infections transmissibles sexuellement et par le sang (ITSS) et n'est pas un moyen de contraception.

Début d'action

L'effet devrait se faire sentir environ trois à cinq minutes après l'application. L'effet maximal se fait sentir après 10 minutes et il peut durer jusqu'à 45 minutes.

Effets indésirables

Une sensation de brûlure légère à modérée peut survenir lors de l'application (< 15 %). Normalement, l'effet devrait s'estomper après 45 minutes.

tifs du recaptage de la sérotonine (ISRS). L'étude a enfin révélé qu'il n'y avait aucun effet indésirable grave avec l'utilisation du produit, le seul effet rapporté étant la brûlure légère à modérée chez 15 % des femmes.

Bref, cette étude a permis de démontrer que le produit était sécuritaire et que son efficacité était similaire, que les femmes aient souffert de dysfonctions sexuelles ou pas. Il faut tout de même garder en tête qu'il s'agissait d'une étude de petite taille (20 sujets), de courte durée, et qu'il y a eu un certain biais de volontariat, car les femmes devaient accepter d'avoir au moins trois relations sexuelles par semaine durant toute la durée de l'étude. Cela laisse supposer que les femmes souffrant de dysfonctions



**Présentation
du cas clinique
3/3**

Vous renseignez Hélène sur le mode et le délai d'action du Zestra^{MD}, ainsi que sur ses effets indésirables. Elle semble intéressée. Vous lui expliquez donc la posologie et le mode d'application. Vous finissez par lui recommander un lubrifiant à utiliser au besoin lors des rapports sexuels.

sexuelles plus graves pourraient avoir refusé de participer. Par contre, il est intéressant d'avoir réalisé cette étude de façon croisée afin d'augmenter la fiabilité des résultats, puisqu'il s'agissait de symptômes très subjectifs et difficiles à comparer d'un individu à l'autre. L'utilisation du Zestra^{MD} semblait prometteuse à ce stade.

En 2010, la deuxième étude a été publiée dans le journal *Sex & Marital Therapy*. Il s'agissait d'une étude randomisée, menée en double aveugle et en parallèle pendant 12 semaines⁹, afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité du Zestra^{MD} chez les femmes ayant des troubles de dysfonctions sexuelles. Elle a été réalisée sur différents sites de recherche afin de recruter 296 femmes au départ, dont 178 restantes à la fin. Au début de l'étude, chaque patiente recevait 15 sachets de placebo à utiliser deux fois par semaine minimum. Au suivi, seules les participantes ayant utilisé un minimum de trois sachets furent retenues pour poursuivre l'étude. On leur attribua un produit selon la randomisation. Les patientes recrutées étaient âgées de 21 à 65 ans, souffraient d'un trouble du désir sexuel, de l'excitation ou de l'orgasme depuis au moins trois ans et devaient former avec leur conjoint un couple hétérosexuel stable depuis au moins un an. Les mêmes critères d'exclusion ont été appliqués à cette étude, de même que plusieurs autres, tels qu'une insuffisance rénale ou hépatique, un accident cardiovasculaire ou un infarctus subi dans les six derniers mois, ou encore l'utilisation de warfarine.

Au final, la sécurité du produit a été démontrée à nouveau, le seul effet indésirable significatif étant la sensation de brûlure légère à modérée chez 14,6 % des patientes, 5,2 % d'entre elles ayant abandonné l'étude pour cette raison. Les résultats sur l'efficacité ont permis de démontrer une augmentation significative de l'excitation sexuelle, du désir, de la satisfaction sexuelle, de la sensation génitale, de la perception personnelle et de celle du partenaire. Il est à noter que le prix est de moins de 15 \$ pour trois sachets et de près de 50 \$ pour la pompe multidose de 12 ml, ce qui semble abordable pour son efficacité promise.

En bref, cette étude confirme la sécurité du produit dans une population de femmes présentant des troubles de dysfonctions sexuelles. Il s'agit d'une étude de plus grande envergure en comparaison avec la première, mais sa durée demeure courte.

Elle a permis de démontrer une augmentation de la satisfaction sexuelle, du désir, de l'excitation chez un groupe de femmes avec des problèmes sexuels. Par contre, la fréquence des relations sexuelles devait être minimalement de deux fois par semaine tout au long de l'étude, ce qui laisse supposer que cette clientèle avait des dysfonctions sexuelles moins graves. L'utilisation concomitante avec de la warfarine, des neuroleptiques ou du lithium n'a toutefois pas été testée. Il faut donc demeurer prudent avec ces médicaments à index thérapeutique étroit, puisque le taux d'absorption systémique n'est pas chiffré, mais que l'application topique limite l'impact clinique d'une possible interaction. Par ailleurs, puisque le Zestra^{MD} n'a pas été étudié chez les femmes souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique sévère ni chez celles ayant subi un ACV ou un infarctus dans les six derniers mois, il serait plus prudent d'éviter de le recommander dans leur cas.

En conclusion, il est important de bien identifier les femmes pouvant bénéficier de l'utilisation du Zestra^{MD}. Si une dysfonction sexuelle ou un problème gynécologique est soupçonné, une consultation médicale peut s'avérer préférable. De plus, en tant que pharmaciens, nous sommes en mesure de déterminer les médicaments pouvant être en cause et de rédiger une opinion pharmaceutique, au besoin. Le Zestra^{MD} est une huile à utilisation topique pouvant augmenter le plaisir sexuel et facilite l'excitation sexuelle. C'est entre autres via les prostaglandines libérées que le flux sanguin et la conduction nerveuse permettent une augmentation de la sensibilité vulvaire. La première étude a permis de démontrer sa sécurité et son efficacité pour les femmes souffrant de dysfonctions sexuelles et pour celles qui n'en souffrent pas. La deuxième étude a permis de confirmer ces deux aspects, entre autres en augmentant la satisfaction sexuelle, le désir et l'excitation.

Il s'agit d'un produit sécuritaire et possiblement efficace pour aider les femmes atteintes de dysfonctions sexuelles causées entre autres par des médicaments. Il faut toutefois se rappeler qu'il existe une clientèle pour laquelle le produit n'a pas été testé et tenir compte des allergies ou de la sensibilité aux produits contenus dans le Zestra^{MD}. Il est important de prendre le temps de bien expliquer le mode d'application et les détails d'utilisation du produit afin d'en assurer un usage adéquat. ■

Références

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

1. **American Psychiatric Association. Dysfonctions sexuelles. Dans : DSM-5 Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, traduction française. 5^e édition, France : Elsevier, 2015 : 553-92.**

2. American Psychiatric Association. *Troubles sexuels et troubles de l'identité sexuelle. Dans : DMS-IV - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, traduction française. 4e édition, France : Masson, 2005: 617-74.*
3. DynaMed. « Female sexual dysfunction »; juin 2016. [En ligne.] <http://search.ebscohost.com.access.bibl.ulaval.ca/login.aspx?direct=true&db=dnh&AN=116816&site=dynamed-live&scope=site>
4. Bolour S.Y, Braunstein, G.D. Pharmacologic treatment options for hypoactive sexual desire disorder. *Future Medicine* 2005; 263-77.
5. Santé Canada. « Renseignement sur le produit : Zestra^{MD} »; août 2016. [En ligne.] <https://produits-sante.canada.ca/lnhpd-bdpsnh/info.do?licence=80034229>
6. Ferguson D.M., Singh G.S., Steidle C.P, et coll. Randomized, placebo-controlled, double blind, crossover design trial of the efficacy and safety of Zestra^{MD} for women with and without female sexual arousal disorder. *Journal of Sex & Marital Therapy* 2003, 29: 1, 33-44.
7. **Orimed Pharma. Monographie du Zestra^{MD}. Boucherville, Québec; 17 juin 2015.**
8. Zestra^{MD} for women, *Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter* 2005; 21(6): 210654.
9. Ferguson D.M, Hosmane B., Heiman J.R. Randomized, Placebo-Controlled, Double-blind, Parallel Design Trial of the Efficacy and Safety of Zestra^{MD} in Women with mixed Desire/Interest/Arousal/Orgasm disorder. *Journal of Sex & Marital Therapy* 2010, 36: 1, 66-86.



eCortex^{ca}

Répondez à ces questions en vous rendant sur eCortex.
Date limite : 6 août 2018. Donne 4 UFC.

3. **Selon le DSM-5, les dysfonctions sexuelles chez la femme englobent tous ces troubles, sauf un. Lequel ?**
 - A. Trouble de l'orgasme
 - B. Trouble sexuel avec douleur
 - C. Trouble de l'intérêt pour l'activité sexuelle ou de l'excitation sexuelle
 - D. Trouble lié à des douleurs génito-pelviennes ou à la pénétration
4. **Quel conseil doit-on donner aux femmes qui veulent essayer le Zestra^{MD} ?**
 - A. Il est préférable d'utiliser un lubrifiant cinq minutes avant l'application du produit.
 - B. Le produit peut causer une brûlure intense qui peut durer jusqu'à 45 minutes.
 - C. Il est important de ne pas utiliser de préservatif en latex lorsqu'on applique le Zestra^{MD}, car il s'agit d'un produit huileux. Il est préférable d'utiliser un préservatif en polyuréthane.
 - D. Il s'agit d'un produit non efficace et très dispendieux; il est donc préférable d'éviter son utilisation.
 - E. Il est important d'appliquer le Zestra^{MD} sur le clitoris, les lèvres et à l'intérieur du vagin pour obtenir une bonne efficacité.

Texte rédigé par **Françoise Dubé**, B.Sc., B. Pharm., M.Sc., pharmacienne au CSSS du Sud de Lanaudière, Hôpital Pierre-Le Gardeur, et **Vanessa Lacasse-Guay**, B. Sc., B. Pharm., M.Sc., pharmacienne au CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal – Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal.

Révision : Marylin Desjardins, MD, allergologue

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

Texte original soumis le 14 avril 2017.

Texte final remis le 2 juin 2017.

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, Pham.D., M. Sc.**

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

Mise à jour sur l'hypersensibilité aux β -lactamines (PARTIE 2 DE 2)

La première partie de cet article (*voir Québec Pharmacie, avril - mai 2017*) s'est concentrée sur la description des différentes réactions d'hypersensibilité aux β -lactamines et sur leur documentation au dossier. Dans cette deuxième partie, nous nous attarderons principalement aux allergies croisées en lien avec les β -lactamines. Nous traiterons des allergies croisées entre les sous-classes, soit les pénicillines, les céphalosporines, les carbapénèmes et les monobactames, ainsi qu'entre les molécules d'une même sous-classe. Nous décrirons les principes d'immunochimie qui y sont

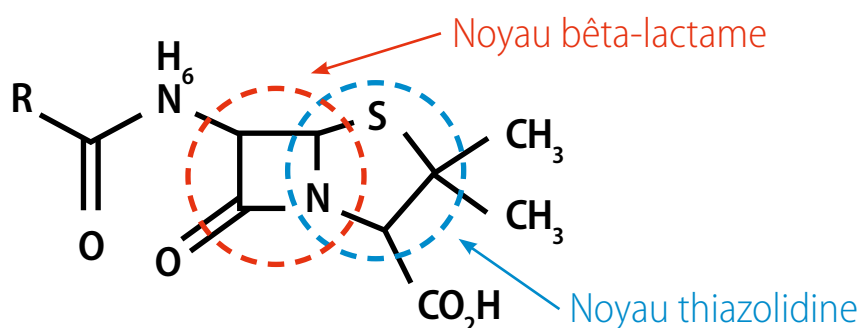
QUESTIONS DE



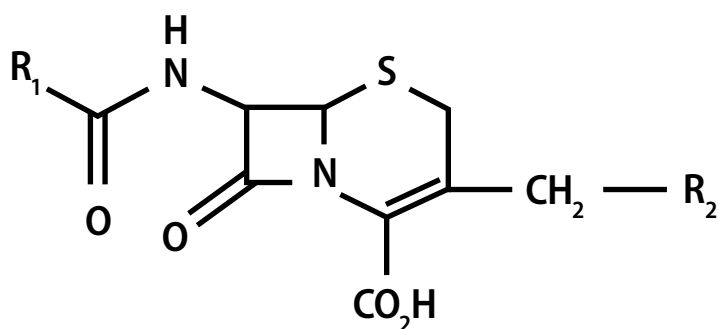
Objectifs d'apprentissage

1. Comprendre l'immunochimie des β -lactamines à la base des réactions d'allergies croisées.
2. Connaître l'utilité et les limites des tests cutanés, de la provocation orale et de la désensibilisation.
3. Évaluer le risque d'allergie croisée entre les différentes β -lactamines.

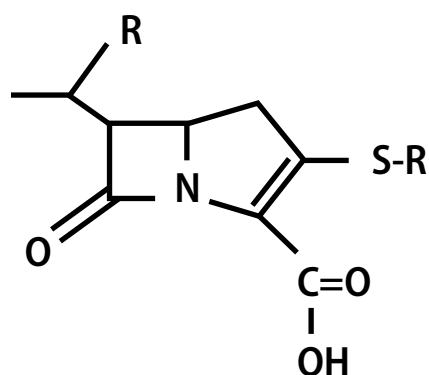
Pénicilline



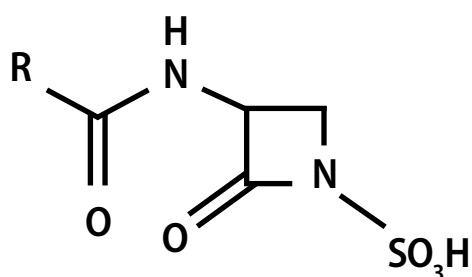
Céphalosporine



Carbapénèmes



Monobactames



* Tiré de Kim 2014.

rattachés. Nous discuterons également de l'utilisation des tests cutanés et nous aborderons les principes de provocation orale et de désensibilisation.

Structures chimiques et propriétés

Les β -lactamines comprennent plusieurs antibiotiques : pénicillines, aminopénicillines, céphalosporines, carbapénèmes, monobactames, ainsi que les inhibiteurs de bêta-lactamases. Les différentes sous-classes et leurs molécules respectives se retrouvent dans le tableau I de la première partie de cet article (voir Québec Pharmacie, avril -



Cas clinique 1
1/3
(Présentation
du patient)



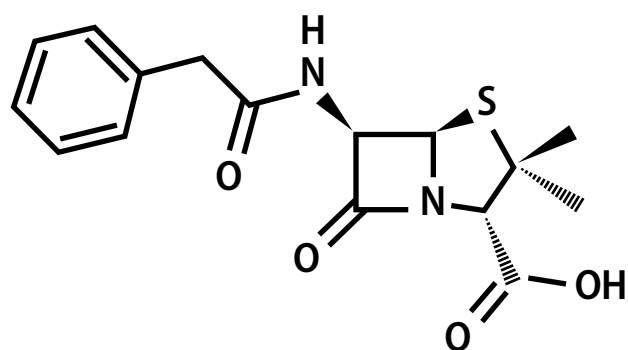
Un patient de 45 ans se présente à la pharmacie en fin de journée avec une ordonnance de pénicilline V (Pen-Vee^{MD}) 600 mg po bid x 7 jours pour une pharyngite à streptocoque du groupe A. Il vient de quitter l'hôpital. Vous constatez dans son dossier qu'il a une allergie à la pénicilline, sans plus de détails. Vous l'interrogez de façon approfondie, mais il est incapable de répondre à vos questions. Vous apprenez seulement que cette allergie a commencé quand il était très jeune et il croit se souvenir qu'il avait eu des boutons. Il ajoute qu'il a reçu une première dose du médicament à l'hôpital le matin même et qu'il n'a eu aucune réaction. On lui a dit qu'il n'était plus allergique à la pénicilline. Que faites-vous ? Que notez-vous au dossier ?

mai 2017, page 3). Dans cette deuxième partie, nous utiliserons le terme « pénicillines semi-synthétiques » pour décrire un groupe de β -lactamines qui comprend entre autres : l'amoxicilline (Amoxil^{MD}), l'ampicilline (Ampicilline^{MD}), l'amoxicilline-clavulanate (Clavulin^{MD}), la cloxacilline (Orbenine^{MD}) et la pipéracilline-tazobactam (Tazocin^{MD}). Les β -lactamines ont en commun un cycle bêta-lactame, c'est-à-dire un groupement carbonyle (double lien carbone et oxygène) juxtaposé à un atome d'azote dans un cycle carboné. La **figure 1** représente les structures chimiques de base des pénicillines, des céphalosporines, des carbapénèmes et des monobactames¹.

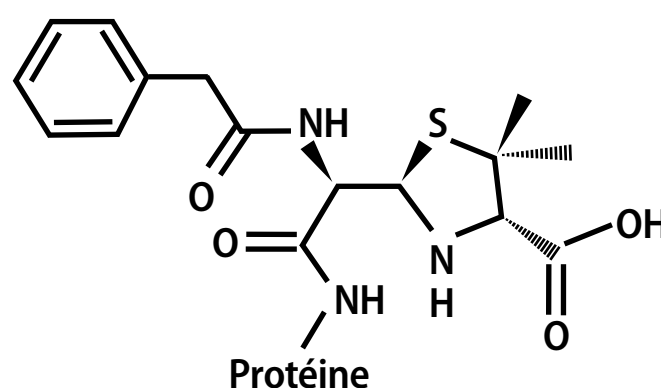
Le précurseur des β -lactamines est la pénicilline, un composé naturel isolé en 1928 de la moisissure *Penicillium notatum*. Les pénicillines sont des antibiotiques bactéricides utilisés pour plusieurs indications, dont les infections respiratoires inférieures et supérieures, les otites et les méningites². Les pénicillines sont formées d'un noyau bêta-lactame responsable de l'activité bactéricide, juxtaposé à un noyau thiazolidine à cinq chaînons (*penam*) qui leur confère la résistance aux bêta-lactamases. Ces deux noyaux forment l'acide 6-aminopénicillanique, qui est la structure de base de toutes les pénicillines. La seule chaîne latérale est en position 6 et différencie les pénicillines entre elles quant à la pharmacocinétique et au spectre antimicrobien entre autres, mais également dans le processus immunologique et, par le fait même, en ce qui concerne les allergies croisées^{1,2,3}.

Les céphalosporines ont également été mises au point à partir d'un composé naturel, *Cephalosporium acremonium*. La céphalosporine C ainsi obtenue a été le précurseur de la majorité des céphalosporines actuelles^{1,2}. Ces dernières sont également des antibiotiques bactéricides et leurs indications sont multiples : infections cutanées, infections respiratoires, méningites, endocardites et gonorrhée. Les céphalosporines comprennent quatre générations de molécules avec différentes propriétés pharmacocinétiques et antimicrobiennes. Elles ont aussi un noyau bêta-

Pénicilline G



Benzylpénicilloyl



* Adapté de Pichichero 2014.

lactame, mais le noyau adjacent diffère de celui des pénicillines, il s'agit d'un noyau dihydrothiazine à six chaînons (cephem). Ces deux noyaux forment le 7-aminocéphalosporanique. Contrairement aux pénicillines, les céphalosporines contiennent deux chaînes latérales, en position 3 (R2) et 7 (R1)^{1,4,5}. Les variations chimiques en position 3 affectent la pharmacocinétique de la molécule, tandis que celles en position 7 altèrent la résistance aux bêta-lactamases et l'activité antibactérienne de l'antibiotique¹.

Les carbapénèmes proviennent initialement de la souche de bactéries *Streptomyces sp*². Ces antibiotiques bactéricides sont utilisés principalement en milieu hospitalier, mais ils peuvent aussi être administrés lors d'une antibiothérapie intraveineuse à domicile. Puisque ce sont des antibiotiques à très large spectre, les carbapénèmes sont habituellement réservés pour les bactéries résistantes lorsque l'antibiogramme est disponible. Dans plusieurs centres hospitaliers, la prescription d'un carbapénème est réservée aux microbiologistes. Leur utilisation en tant qu'antibiothérapie initiale est peu fréquente, mais elle peut être justifiée lors d'une forte suspicion de germe résistant, par exemple : un patient septique avec antécédent de *Escherichia Coli* multirésistant dans son urine. Cette sous-classe d'antibiotiques regroupe trois molécules, soit : méropénem (Merrem^{MD}), imipénem (Primaxin^{MD}) et ertapénem (Invanz^{MD}). À l'instar des pénicillines, les carbapénèmes se composent également d'un noyau bêta-lactame. Par contre, contrairement aux deux sous-groupes précédents, l'atome de soufre se retrouve à l'extérieur du noyau adjacent. De plus, l'atome d'azote de la chaîne latérale est remplacé par un atome de carbone, d'où le terme « carbapénème ». Les carbapénèmes possèdent également deux chaînes

latérales. Cette structure chimique leur confère leur grande résistance aux bêta-lactamases et le plus large spectre antibactérien des β -lactamines^{1,2,5}.

L'aztréonam (Azactam^{MD}) est le seul représentant de la sous-classe des monobactames. À l'heure actuelle, cette molécule est rarement utilisée en pratique. En communautaire, elle est administrée en nébulisation (Cayston^{MD}) chez les patients atteints de fibrose kystique. En centre hospitalier, l'aztréonam est parfois administré de façon intraveineuse chez les patients greffés ou atteints de fibrose kystique. Il est disponible grâce au programme d'accès spécial de Santé Canada. La molécule se compose d'un seul noyau bêta-lactame sans noyau adjacent, ce qui la différencie des autres β -lactamines. Elle possède une seule chaîne latérale. Cette structure lui confère une activité antimicrobienne contre les bactéries à Gram négatif seulement^{2,5}.

Propriétés immunologiques

1. Immunologie des pénicillines

Peu de molécules sont assez volumineuses pour agir d'elles-mêmes comme haptènes et déclencher une réaction d'hypersensibilité. La plupart des médicaments sont de petites molécules et doivent subir un métabolisme enzymatique pour produire des intermédiaires capables de se lier à des protéines circulantes et ainsi devenir des antigènes. Contrairement à la majorité des molécules, les β -lactamines ne nécessitent pas de réaction enzymatique, elles se dégradent spontanément dans des conditions physiologiques^{1,5}. En effet, pour les pénicillines, il est reconnu que la juxtaposition du noyau bêta-lactame adjacent au noyau thiazolidine crée de l'instabilité dans le noyau bêta-lactame et provoque ainsi son ouverture spontanée^{1,6}. Par ailleurs, des études *in vitro* suggèrent que le clivage du noyau bêta-lactame serait causé par « l'attaque » d'un groupement amine à la surface d'une protéine⁷. Lors du clivage, le noyau adjacent (thiazolidine) reste intact. L'ouverture du noyau bêta-lactame permet la liaison à une protéine circulante. La structure issue du métabolisme se nomme « benzylpénicilloyle »; celle-ci compte pour 95 % du métabolisme des pénicillines et est considérée comme le déterminant majeur, puisqu'elle cause la majorité des réactions allergiques associées aux pénicillines². Les autres structures résultant du métabolisme sont appelées « déterminants mineurs », soit le pénicilloate, le pénilloate et la benzylpénicilline, tous également aptes à agir comme antigènes. La **figure II** montre la structure de la pénicilline G et de la benzylpénicilloyle⁷. En pratique, la benzylpénicilloyle est attachée à une polylysine et est commercialisée sous le nom de Pre-Pen^{MD}. Ce produit est utilisé pour les tests cutanés d'allergies aux β -lactamines. Les pénicillines semi-synthétiques peuvent se dégrader en métabolites uniques ne comprenant ni le déterminant majeur ni les déterminants mineurs, contrairement aux pénicillines



Cas clinique 1
2/3
(Suite)



Étant donné qu'il vous est impossible de certifier que ce patient a bien fait une allergie à la pénicilline V dans son jeune âge et non à une autre β -lactamine comme l'amoxicilline, très souvent prescrite, vous ne pouvez pas retirer complètement la mention d'allergie à la pénicilline au dossier, mais plutôt préciser qu'il n'y a pas d'allergie immédiate à la pénicilline V. En effet, le patient pourrait tolérer la pénicilline V et être quand même allergique à la chaîne latérale distincte de l'amoxicilline. Également, le patient ayant reçu sa première dose de pénicilline V le matin même, une réaction allergique pourrait quand même apparaître d'ici les prochains jours. Vous remettez donc l'antibiotique au patient avec les conseils d'usage, en lui soulignant de surveiller l'apparition de signes ou de symptômes d'allergie. Vous lui indiquez que vous le rappellerez pour vous assurer que l'antibiotique est bien toléré.

naturelles. En effet, une chaîne latérale, un fragment de la molécule ou la molécule entière peut également devenir un antigène⁵.

2. Immunologie des céphalosporines

Quant aux céphalosporines, leur noyau bêta-lactame rattaché à un noyau dihydrothiazine leur confère une plus grande stabilité. Leur dégradation dans des conditions physiologiques est plus lente^{1,4}. De façon similaire aux pénicillines, elles subissent un clivage de leur noyau pour former un métabolite appelé « céphalosporyl ». Mais contrairement aux pénicillines, ce métabolite est instable et subit rapidement de multiples clivages. Les métabolites subséquents peuvent à leur tour se fixer à des protéines et former de multiples fragments agissant comme antigènes^{1,7,8}. C'est pour cette raison qu'encore aujourd'hui l'isolation et la caractérisation des différents antigènes des céphalosporines n'ont pas pu être finalisées et que l'identification de chacun d'eux reste imprécise et inachevée. Par ailleurs, lors du métabolisme, la chaîne latérale R2 se détache du noyau dihydrothiazine, mais elle peut tout de même être impliquée dans le processus immunologique.

C'est principalement la chaîne latérale R1 qui participe au processus immunologique^{7,8}. Des études *in vitro* démontrent que les céphalosporines se dégradent en structures uniques capables de déclencher des réactions d'hypersensibilité IgE-médiées. Ces structures peuvent être une portion de chaîne latérale, la chaîne latérale entière, la combinaison d'une chaîne latérale avec une partie du noyau bêta-lactame, ou encore la molécule entière¹. Il est maintenant admis que ce sont les portions de la chaîne latérale ou la chaîne entière qui constituent le déterminant majeur d'une céphalosporine².

3. Immunologie des carbapénèmes et des monobactames

Tout comme pour les céphalosporines, le métabolisme des carbapénèmes n'est pas entièrement connu⁸. Par ailleurs, il est admis que celui-ci comporte l'ouverture du noyau bêta-lactame résultant en un métabolite stable, le carbapénoyl, qui est apte à se lier aux protéines circulantes. La molécule entière des carbapénèmes et leurs métabolites peuvent induire des réactions d'hypersensibilité IgE-médiées².

Quant à l'aztréonam, par sa structure moléculaire différente des autres β -lactamines, il est considéré comme ayant un potentiel immunogène faible^{6,9}. Il possède une seule chaîne latérale, identique à la chaîne R1 de la ceftazidime. La molécule mère et ses métabolites n'induisent pas d'hypersensibilité, ce sont sa chaîne latérale et ses dérivés qui peuvent agir en tant qu'antigènes^{2,6}.

Tests cutanés, provocation orale et désensibilisation

Plusieurs tests et procédures sont utilisés dans la prise en charge d'une réaction allergique aux β -lactamines, le test cutané à la pénicilline (TCP) étant le plus utilisé et le seul à être standardisé. Le TCP est sécuritaire et entraîne peu de réactions systémiques (0,1 à 2 %)¹⁰. En communautaire, afin de mieux préparer les patients aux tests d'allergie, l'Association des allergologues et immunologues du Québec propose un formulaire explicatif. Celui-ci est disponible à http://allerg.qc.ca/Information_allergique/Aide%20Memoire%20Consultation%20Allergies_FR.pdf. Il ne faut pas oublier de rappeler aux patients de cesser tout médicament pouvant interférer avec les tests immunologiques : antihistaminiques (H1 et H2), corticostéroïdes topiques appliqués à l'endroit où les tests d'allergie seront effectués, et systémiques lorsque c'est possible. Les patients sous bêtabloquants doivent cesser leur médicament lorsque possible 24 à 48 heures avant un test de provocation orale (expliqué ci-bas), puisqu'il pourrait compliquer le traitement en cas d'anaphylaxie^{3,5}. En cas d'incertitude, il est suggéré de diriger le patient vers un médecin qui supervisera le test d'allergie et/ou au médecin demandeur.

Il existe des méthodes *in vitro* pour détecter la présence d'anticorps IgE anti-pénicilline à partir du sérum d'un patient. Ces tests ne sont pas disponibles pour les céphalosporines, à l'exception du céfclor (Ceclor^{MD})^{8,11}. À ce jour, ces techniques n'ont pas une bonne sensibilité et ne peuvent pas être employées seules pour infirmer une hypersensibilité de type 1. Pour cette raison, elles sont rarement utilisées en pratique clinique et ne seront pas détaillées dans le présent article.

Le TCP est indiqué chez les patients chez qui nous désirons éliminer une hypersensibilité à la pénicilline de type IgE-médiée¹⁰. Tout au long de cet article, nous utiliserons le terme « IgE-médiée » pour faire référence aux réactions d'hypersensibilité



Cas clinique 1
3/3
(Suite et fin)



Vous rappelez le patient trois jours plus tard; il n'a eu aucun signe ou symptôme d'allergie et n'a plus mal à la gorge. Vous lui dites de poursuivre son traitement jusqu'à la fin et vous complétez son dossier en y inscrivant :

« Allergie à la pénicilline en bas âge et boutons, selon le patient. Pas d'autre précision. »

A toléré traitement avec pénicilline V en 2017.

de type 1, soit les réactions immédiates. Le TCP peut également être utile pour l'évaluation des réactions d'hypersensibilité aux autres β -lactamines. Celui-ci n'est pas utile pour évaluer les patients avec antécédents d'hypersensibilité non médiée par les IgE, telle qu'un rash maculopapulaire, et ne devrait pas être utilisé lors de réactions graves, voire mortelles, telles que le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la nécrolyse épidermoïde toxique (NET), sauf à de rares exceptions. Dans des conditions adéquates, ce test a une valeur prédictive négative de 95 % (probabilité qu'il n'y ait pas d'allergie lorsque le test est négatif) et une valeur prédictive positive de 50 % (probabilité qu'il y ait une allergie lorsque le test est positif)¹². Puisque les déterminants mineurs de la pénicilline ne sont pas commercialisés au Canada, la valeur prédictive négative est abaissée, on estime que 10 % à 20 % des TCP pourraient être faussement négatifs⁶. Certains centres utilisent la pénicilline G sodique (Crystapen^{MD}) à concentration non irritante en remplacement des déterminants mineurs de la pénicilline. Cette pratique est en accord avec les dernières lignes directrices américaines¹⁰.

Le TCP comprend trois étapes. La première est le test percutané, dit « Prick test », ou « scarification ». Il consiste à scarifier la peau de l'intérieur de l'avant-bras à quatre endroits et d'y déposer les quatre composants du test, soit : le déterminant majeur, le déterminant mineur, le contrôle positif (histamine) et le contrôle négatif (normal salin). Tel que mentionné ci-haut, le Pre-Pen est utilisé comme déterminant majeur pour le TCP. Si le test est positif pour un ou deux déterminants, le TCP s'arrête là et le patient ne peut plus recevoir de pénicilline, sauf sous forme de désensibilisation. S'il est négatif, la deuxième étape du TCP peut être entamée, soit le test intradermique. Celui-ci consiste à injecter sous l'épiderme les déterminants majeur et mineurs de la pénicilline, et d'observer (comme lors d'un test de tuberculine). Si les tests cutanés sont négatifs, une provocation orale avec une pénicilline, généralement l'amoxicilline, peut alors être effectuée.

Ces trois étapes constituent le test de référence actuel pour tester une allergie à la pénicilline de façon élective. Si la molécule ayant causé la réaction initiale est connue,

elle peut être utilisée pour la provocation orale. La provocation orale permet de confirmer ou d'infirmer définitivement l'allergie à la pénicilline, y compris pour les patients ayant une allergie spécifique à la chaîne latérale de l'antibiotique ou présentant une allergie non médiée par les IgE à l'antibiotique. L'amoxicilline étant de plus en plus prescrite ces dernières décennies, la probabilité de réaction allergique est plus élevée qu'avant par rapport aux autres pénicillines. C'est pourquoi elle est souvent utilisée en pratique pour la provocation orale. Chacune des étapes ci-haut apporte une information différente lors du test d'allergie. Le déterminant majeur permet de cibler les patients allergiques au noyau bêta-lactame. Les déterminants mineurs, quant à eux, permettent de cibler les patients allergiques aux autres métabolites résultant de la dégradation du noyau. Certains patients avec une histoire d'hypersensibilité aux pénicillines semi-synthétiques peuvent avoir un TCP négatif et, ainsi, pourraient être évalués afin de recevoir d'autres β -lactamines, car ils ne sont pas allergiques au noyau bêta-lactame¹⁰. Dans ces cas, ce sont les chaînes latérales qui seraient impliquées dans l'allergie.

En ce qui concerne les céphalosporines, puisque leur métabolisme n'est pas totalement élucidé, les tests cutanés ne sont pas standardisés. Ainsi, un test cutané positif avec une concentration non irritante de céphalosporine suggère la présence d'une allergie, cependant, un test négatif ne peut exclure une allergie, puisque la valeur prédictive négative n'est pas connue. Aucune préparation commerciale n'est disponible sur le marché. Toutefois, lorsqu'une solution injectable est disponible (p. ex. : céfotaxime [Claforan^{MD}]), il est possible de la diluer avec du normal salin et de l'utiliser pour faire un test cutané d'allergie^{1,7,13}. Il en est de même pour les carbapénèmes, les monobactames et tous les autres antibiotiques¹³.

Le test de provocation orale (TPO) consiste à administrer une dose du médicament sous supervision médicale étroite. C'est le test de choix pour confirmer ou infirmer une allergie à un médicament quel qu'il soit^{2,14}. Il revient au clinicien d'administrer d'emblée une pleine dose du médicament ou de l'administrer par doses tests croissantes selon la nature de la réaction allergique antérieure. Cela consiste à administrer le médicament à différentes concentrations, soit un centième de la dose thérapeutique, puis un dixième, puis la dose totale à intervalles de 30 à 60 minutes^{1,10}. Selon le degré de suspicion de l'allergie, un dixième de la dose peut être administré, suivi de la pleine dose. Cette approche est aussi utilisée chez les enfants^{3,15}. Il est important d'augmenter la dose du médicament d'au moins 10 fois par intervalle, soit amoxicilline 25 mg suivie de 250 mg, pour ne pas induire de tolérance temporaire¹⁴. Étant donné le risque plus élevé de réaction sévère avec les voies parentérales, la voie orale est à privilégier lorsque possible. Il faut souligner qu'un TPO est contre-indiqué

I Similarités moléculaires des β -lactamines*

C7 (R1) similaires ou identiques (+ impliquées dans réactions allergiques)	C3 (R2) identiques ou similaires	Groupe ment méthoxyimino
Amoxicilline Ampicilline Céfadroxil Céphalexine Cefprozil Céfaclor	Céfadroxil Céphalexine	Céfuroxime Céfotaxime Ceftriaxone Céfépime**
Pénicilline G Céfoxitine	Céfuroxime Céfoxitine	
Céfuroxime Céfotaxime	Céfuroxime Céfotaxime	
Céfotaxime Ceftazidime Ceftriaxone Céfépime Céfixime		
Ceftazidime Aztréonam		

* Tiré de Lagacé 2012, Mirakian 2015, Solensky 2010, Kim 2014, Romano 2015.

** La céfépime comporte un groupement méthoxyimino. Cependant, à notre connaissance, aucune donnée probante n'est disponible quant aux réactions croisées avec les autres molécules comportant un groupement méthoxyimino similaire.

en présence d'une réaction d'hypersensibilité non IgE-médiée sévère et que les risques par rapport aux bénéfices doivent être pris en compte pour chaque patient. Cette technique ne modifie pas la réaction immunitaire du patient au médicament¹³.

La désensibilisation, aussi appelée « induction de tolérance temporaire », consiste à administrer la molécule en commençant par une très faible dose de l'ordre de 1/10 000, en augmentant graduellement à intervalles de 15 à 20 minutes, jusqu'à la dose thérapeutique¹³. Cette démarche peut comprendre 10 à 20 étapes. Un exemple de protocole pour la pénicilline se trouve dans les lignes directrices américaines de 2010¹³. Cette procédure est très exigeante et complexe pour les soins infirmiers et nécessite une supervision médicale constante. La voie intraveineuse ou orale peut être utilisée¹³. Cette technique modifie la réponse immunitaire du patient en le rendant tolérant de façon temporaire à une molécule à laquelle il est allergique¹³. S'il arrête de recevoir la molécule pendant plus de 24 heures, il faut recommencer

la désensibilisation de façon générale (à évaluer selon la demi-vie propre de chaque médicament). La désensibilisation est habituellement contre-indiquée chez un patient avec un antécédent de réaction d'hypersensibilité sévère non IgE-médiée et, encore une fois, les risques par rapport aux bénéfices doivent être pris en compte pour chaque patient.

Allergies croisées

Les informations ci-dessous concernent seulement les réactions IgE-médiées. En effet, les données sur les allergies croisées proviennent essentiellement d'études portant sur des patients ayant présenté des réactions IgE-médiées. À notre connaissance, il n'existe aucune donnée concernant les allergies croisées pour les réactions de type II et III et très peu de données pour les réactions de type IV.

Pénicillines

1. Allergies entre les différentes pénicillines

Nous allons ici aborder l'allergie à la pénicilline et le risque d'allergie croisée à l'intérieur d'une même sous-classe. Peu d'études d'envergure ont été publiées à ce sujet, mais il est important de comprendre le risque d'allergie croisée entre ces antibiotiques¹⁶. Rappelons que les déterminants antigéniques sont le noyau bêta-lactame et ses métabolites, les chaînes latérales et les fragments uniques. Une étude publiée en 2001 a évalué tous les patients adressés à une clinique d'allergologie ayant une histoire d'allergie IgE-médiée à différentes pénicillines sur une période de 10 ans. Au total, 290 d'entre eux ont vu leur allergie confirmée par l'un ou l'autre de ces tests d'allergie à la pénicilline : TCP, test *in vitro*, TPO. Une allergie aux déterminants majeurs ou mineurs de la pénicilline a été démontrée chez 58 % d'entre eux. Les autres patients, soit 42 %, n'ont pas réagi aux déterminants majeurs ou mineurs de la pénicilline, mais uniquement aux aminopénicillines¹⁷. Cette étude démontre que certains patients peuvent avoir une allergie non sélective aux pénicillines, puisqu'ils réagissent au déterminant majeur ou aux déterminants mineurs de la pénicilline, leur conférant une allergie à toute la sous-classe des pénicillines. Tandis que d'autres patients ont une allergie sélective aux aminopénicillines et tolèrent les autres pénicillines. Ces patients ont donc une allergie à la chaîne latérale des aminopénicillines^{16,17}. Il est donc très important de documenter la molécule exacte qui a initialement causé l'allergie afin d'évaluer adéquatement le risque d'allergie croisée plus précisément.

En résumé, un patient avec une allergie IgE-médiée à la pénicilline confirmée par un TCP positif aux déterminants majeurs ou mineurs est considéré comme allergique au noyau bêta-lactame et il ne pourra plus recevoir aucune autre pénicilline,

puisqu'elles ont toutes le même noyau en commun. Par contre, un patient allergique à l'amoxicilline pourrait être allergique uniquement à la chaîne latérale de cet antibiotique et non au noyau bêta-lactame, et son TCP serait alors négatif aux déterminants majeurs, mineurs, et à la concentration non irritante de la pénicilline G sodique^{5,13}. C'est pourquoi la dernière étape du test d'allergie à la pénicilline est le test de provocation orale qui permet de faire cette distinction.

Chez les patients avec antécédent d'hypersensibilité retardée à une pénicilline (type IV), les données sont très limitées. Par ailleurs, une réactivité croisée avec une pénicilline différente de la pénicilline ayant causé la réaction initiale est décrite dans la littérature et ne peut être exclue¹⁶.

2. Allergies avec les céphalosporines

Le taux d'allergie croisée entre les pénicillines et les céphalosporines est variable selon la littérature médicale et dans le temps. Les études antérieures aux années 1980 décrivaient un taux élevé de réactions croisées allant de 10 % à 20 %^{7,13}. Ces taux élevés s'expliquent principalement par le fait que les céphalosporines de première génération étaient contaminées par des traces de pénicilline^{1,16}. De plus, les céphalosporines prescrites dans ces années étaient la céfalotine (Keflin^{MD}) et la céfaloridine (Keflodin^{MD}), qui avaient des chaînes latérales similaires à la benzylpénicilline^{1,13}.

Plusieurs études récentes démontrent que ces taux surestiment la prévalence d'allergie croisée entre les pénicillines et les céphalosporines. Une méta-analyse regroupant des études entre 1966 et 2005 a rapporté une augmentation du risque d'allergie croisée avec les céphalosporines de première génération chez les patients avec une allergie à la pénicilline, comparativement aux patients non allergiques (RR: 4.8). Aucune augmentation du risque d'allergie n'a été observée avec les céphalosporines de deuxième et troisième générations¹⁸. Plusieurs études ont été publiées depuis les années 1990 sur des patients avec une allergie IgE-médiée confirmée à la pénicilline et testés avec des céphalosporines par tests cutanés ou par provocation orale. Les taux de réactivité se situent entre 0 % et 14,7 %^{16,19}. Le taux le plus élevé a été observé avec la céphalexine (Keflex^{MD}), une céphalosporine de première génération²⁰. L'élément le plus important à retenir de ces études est que les allergies croisées entre ces deux sous-classes d'antibiotiques sont reliées aux chaînes latérales, et non au noyau commun bêta-lactame^{5,7}. Les taux de réactivité croisée sont maintenant reconnus comme étant inférieurs à 1 % chez les patients avec une histoire d'allergie IgE-médiée à la pénicilline sans avoir fait de TCP et de 2 % chez les patients ayant eu un TCP positif^{1,13}. Si le patient rapporte une réaction antérieure non sévère, le risque diminue à 0,1 %¹³. De nos jours, il est considéré sécuritaire d'administrer



Cas clinique 2
1/2
(Présentation
du patient)



Un patient de 82 ans arrive à l'urgence avec une détérioration de son état général. Dans son dossier pharmacologique, on fait mention d'une allergie à l'amoxicilline, On y précise que la réaction est de type « enflure des lèvres »; l'information a été enregistrée à son dossier cinq ans auparavant. L'urgentiste prescrit de la pipéracilline-tazobactam (Tazocin^{MD}) 3,375 g IV Q 6h. Vous appelez sans tarder l'infirmier pour vérifier l'antécédent d'allergie du patient. Il vous mentionne qu'on ne peut questionner ce dernier, car il est confus. Vous savez pertinemment qu'il est impossible de faire un test cutané dans la situation actuelle. Que décidez-vous ?

sous supervision médicale des céphalosporines de deuxième et troisième générations à des patients avec une histoire d'allergie non sévère à la pénicilline^{21,22}. Il faut néanmoins prendre en considération la similitude des chaînes latérales pour évaluer de façon plus précise le risque d'allergie croisée.

Le **tableau 1** présente les β -lactamines avec des chaînes latérales similaires ou identiques^{1,2,3,13,23}. Par exemple, l'amoxicilline partage la même chaîne latérale en position R1 que le céfadroxil (Duricef^{MD}) et le cefprozil (Cefzil^{MD}). Une étude menée sur 21 patients avec une allergie documentée à l'amoxicilline et un TCP négatif aux déterminants majeurs et mineurs de la pénicilline a permis d'observer que 38 % d'entre eux ont également réagi à l'administration de céfadroxil^{1,24}.

Une autre étude a rapporté que 31 % des patients allergiques à l'ampicilline avaient réagi à la céphalexine, qui partage une chaîne latérale identique en position R1^{1,20}. Il est donc primordial de connaître la molécule exacte ayant causé l'allergie afin d'évaluer avec plus de précision le risque d'allergie croisée avec une céphalosporine. Certaines céphalosporines possèdent des chaînes latérales non reliées structurellement aux pénicillines, dont la céfuroxime (Ceftin^{MD}), la céfazoline, la céfixime (Suprax^{MD}), la céfotaxime (Claforan^{MD}), la ceftazidime (Fortaz^{MD}), la ceftriaxone (Rocephin^{MD}) et la céfépime (Maxipime^{MD})^{1,18}. Ces céphalosporines sont donc considérées comme plus sécuritaires à administrer à nos patients allergiques à la pénicilline que toute autre céphalosporine. D'ailleurs, une étude menée auprès de 41 patients avec une allergie documentée à la pénicilline n'a démontré aucune réactivité croisée avec des céphalosporines ayant des chaînes latérales différentes, soit la céfazoline, la céfuroxime et la ceftriaxone²⁴.

Bien que l'on dispose de peu de données, des réactions croisées avec les céphalosporines sont aussi décrites chez des patients avec antécédent d'hypersensibilité retardée à une pénicilline (type IV). Le taux de réactivité croisée observé est de 3 % à

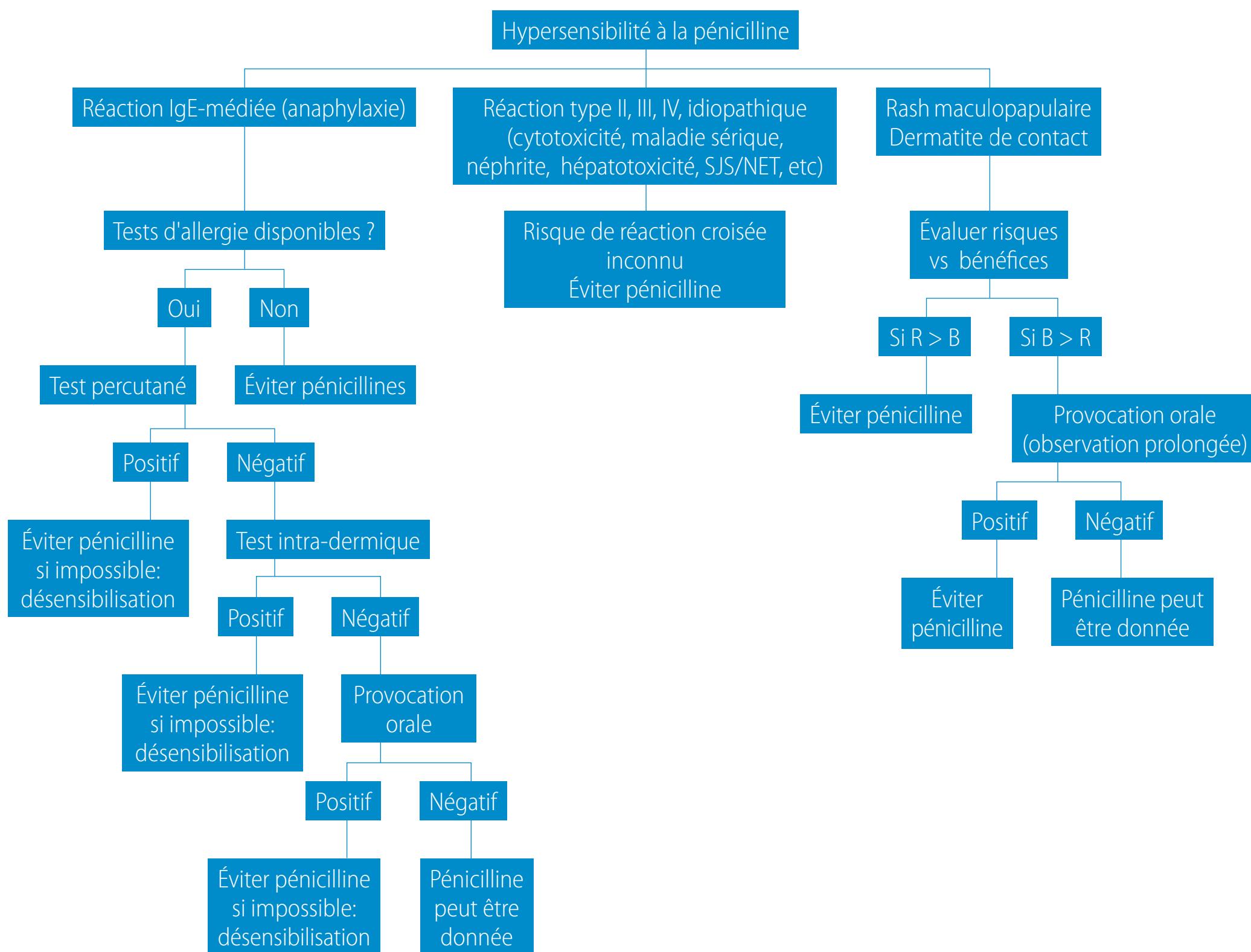


Résumé des réactions croisées IgE-médiées

Allergie		Pénicillines					Céphalosporines										Carba-pénèmes			Mono-bactames		
		Pénicilline G/V	Ampicilline	Amoxicilline Amox-Clav	Cloxacilline	Piperacilline Pip-tazo	1			2			3				4	Ertapenem	Meropenem	Imipenem	Aztréonam	
							Cefadroxil	Cephalexine	Cefazoline	Cefuroxime	Cefprozil	Cefaclor	Cefoxitine	Cefixime	Cefotaxime	Ceftazidime	Ceftriaxone					Cefepime
Puis-je donner ?																						
Pénicillines	Pénicilline G/V																					
	Ampicilline																					
	Amoxicilline Amox-Clav																					
	Cloxacilline																					
	Pipéracilline Pip-tazo																					
Céphalosporines	1	Cefadroxil																				
	Cephalexine																					
	Cefazoline																					
	2	Cefuroxime																				
	Cefprozil																					
	Cefaclor																					
	Cefoxitine																					
	3	Cefixime																				
	Cefotaxime																					
	Ceftazidime																					
	Ceftriaxone																					
	4	Cefepime																				
Carbapénèmes	Ertapenem																					
	Meropenem																					
	Imipenem																					
Mono-bactames	Aztréonam																					

■ = Administration du médicament est **contre-indiquée**. Risque d'allergie croisée documenté. Une consultation en allergologie est requise.
■ = Risque potentiel de réaction allergique croisée en administrant ce médicament. La dose test croissante est suggérée.
■ = L'administration du médicament est généralement sécuritaire. Le risque d'allergie croisée n'est pas supérieur au risque de base.

III Prise en charge d'un patient avec antécédent d'hypersensibilité à la pénicilline et pour lequel une pénicilline est indiquée

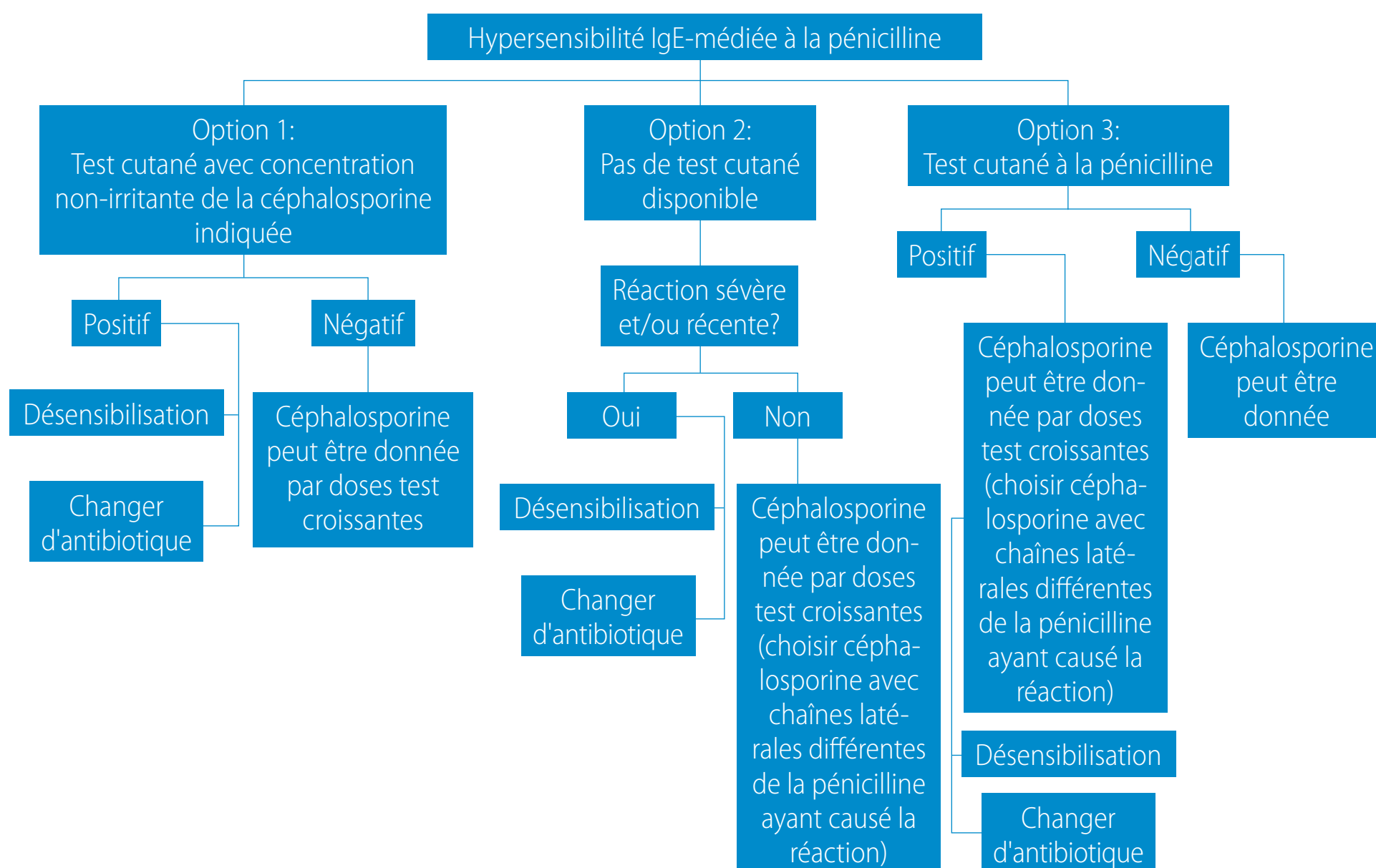


31 % dans les études. La réactivité croisée semble liée aux similitudes des chaînes latérales, comme dans les hypersensibilités IgE-médiées¹⁶.

Céphalosporines

La prévalence d'allergies aux céphalosporines est inférieure à celle des pénicillines et est estimée à entre 1 % et 3 %^{1,26}. L'anaphylaxie est rare, avec une incidence de 0,0001 % à 0,1 %, et serait étonnamment plus fréquente chez les patients sans antécédent d'allergie à la pénicilline que chez ceux en ont un^{3,7}. Comme le nombre

IV Prise en charge d'un patient avec antécédent d'hypersensibilité IgE-médiée à la pénicilline et pour lequel une céphalosporine est indiquée

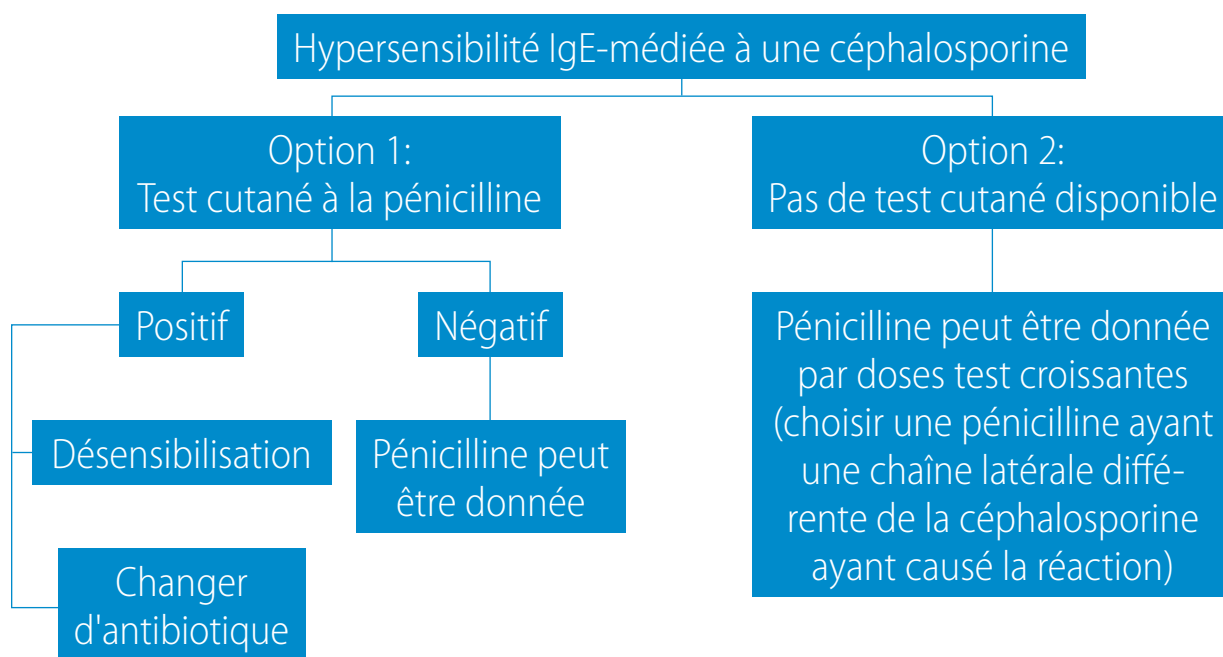


d'ordonnances de céphalosporines est en hausse depuis plusieurs années, l'incidence d'allergies semble avoir également augmenté¹. Il est intéressant de souligner que la ceftriaxone semble être la céphalosporine causant le plus de réactions allergiques^{11,23}.

1. Allergies entre les céphalosporines

Quelques études ont évalué le taux de réactivité croisée entre les céphalosporines. Trois différents modèles de réactivité ont été observés : réactivité croisée avec des pénicillines, réactivité sélective à la céphalosporine responsable de l'allergie au départ et réactivité croisée avec d'autres céphalosporines¹⁶. Une étude récente a réparti 102 patients en plusieurs groupes : dont le groupe A qui comprenait 73 patients allergiques à une ou plusieurs de ces céphalosporines : ceftriaxone, céfuroxime, céfotaxime, céfépime et ceftazidime, et le groupe B qui comprenait 13 patients allergiques au céfador et/ou à la céphalexine. Tous les patients du groupe A ont toléré une dose test de 500 mg de céfador et tous les patients du groupe B ont toléré une

V Prise en charge d'un patient avec antécédent d'hypersensibilité IgE-médiée à une céphalosporine et pour lequel une pénicilline est indiquée



dose test de 500 mg de céfuroxime et de 1000 mg de ceftriaxone. Tous les patients des groupes A et B ont également toléré une dose de test de 1000 mg de céfazoline²³. Cette étude démontre que les allergies entre céphalosporines ne sont pas reliées à la génération à laquelle elles appartiennent mais bien aux chaînes latérales R1 et R2 qu'elles partagent^{1,7,23}. Un petit groupement chimique pourrait également être impliqué dans les réactions croisées. Certaines céphalosporines possèdent un même groupement chimique sur la chaîne latérale R1, dont le groupement méthoxyimino pour la céfuroxime, la céfotaxime, la ceftriaxone et la céfépime. Une réactivité croisée est donc possible entre ces différentes céphalosporines^{1,16,23}.

Bien que le risque d'allergie croisée soit présent entre les céphalosporines, de récentes données rapportent que chez 3 313 patients ayant une histoire d'allergie à une céphalosporine, aucune réaction anaphylactique n'a été observée à la suite de l'administration de 6 404 traitements par une autre céphalosporine¹⁴. Certains patients seront également allergiques à une seule céphalosporine en particulier, mais à aucune autre β -lactamine. Des cas ont été rapportés et testés avec la céfazoline, la céfuroxime, la ceftriaxone, la céfixime, la céfépime et la ceftazidime^{1,23}.

Enfin, il est important de souligner qu'il reste une minorité de patients dont les réactions allergiques croisées ne peuvent être expliquées par la similitude des chaînes latérales ou le noyau commun bêta-lactame^{16,23}.



Cas clinique 2
2/2
(Suite et fin)



En consultant le dossier pharmacologique antérieur du patient, vous constatez que celui-ci a déjà reçu trois doses de céfazoline (Ancef^{MD}) il y a deux ans pour une chirurgie orthopédique. Vous appelez donc l'urgentiste. Il vous mentionne que le patient est septique et qu'il soupçonne un foyer infectieux pulmonaire. Étant donné l'état précaire du patient et l'antécédent d'allergie qui pourrait s'apparenter à une hypersensibilité IgE-médiée, vous convenez tous deux de faire preuve de prudence. En effet, même si le patient n'a pas réagi à la céfazoline, une hypersensibilité à la pipéracilline-tazobactam n'est pas exclue. Vous convenez donc de donner du céfuroxime (Zinacef^{MD}) 750 mg IV Q8H étant donné que les chaînes latérales sont différentes de l'amoxicilline. Vu l'état critique du patient, vous demandez à l'infirmier de commencer par donner un centième de la dose suivi d'une période d'observation de 30 minutes, et ensuite le dixième de la dose suivi d'une seconde période d'observation de 30 minutes, avant de donner le restant de la dose totale. Une autre possibilité serait de considérer une désensibilisation à la pénicilline si les ressources et l'expertise étaient disponibles à ce moment.

2. Allergies avec les pénicillines

Il existe beaucoup moins de données dans la littérature médicale sur les allergies croisées chez un patient allergique à une céphalosporine à qui l'on veut administrer une pénicilline. De petites études sur un nombre restreint de patients rapportent des taux de réactivité croisée variables allant de 8,3 % à 50 %. Ces études évaluaient l'allergie à la pénicilline par TCP ou test *in vitro*^{11,27,28}.

Une étude réalisée auprès de 98 patients ayant une allergie IgE-médiée à au moins une céphalosporine confirmée par test cutané a permis d'observer un taux de réactivité croisée de 25 % avec différentes pénicillines, mesuré par TCP ou test *in vitro*, soit 25 patients sur 98¹¹. Il faut souligner que 14 de ces 25 patients se sont révélés positifs au test *in vitro* et non au TCP. Par conséquent, cela pourrait entraîner une surestimation du taux de réactivité, puisque les tests *in vitro* ne sont pas aussi fiables que le TCP pour prédire une réaction clinique^{14,16}. Effectivement, la sensibilité et la spécificité de ces tests seraient respectivement de 43 % à 75 % et de 67 % à 83 %². Cette étude a également démontré un risque d'allergie croisée trois fois plus élevé si la céphalosporine ayant causé la réaction allergique avait une chaîne latérale similaire ou identique à la pénicilline : 10 patients sur 18 avec des chaînes latérales similaires contre 15 patients sur 80 avec des chaînes latérales différentes¹¹. La similitude des chaînes latérales serait donc le principal facteur à considérer pour évaluer le risque de réaction croisée avec une pénicilline^{1,13}. Un patient avec une réaction antérieure à la céphalexine ne devrait donc pas recevoir de l'amoxicilline, de l'ampicilline, du céfadroxil, du céfador ou du cefprozil, ces molécules ayant des chaînes latérales

semblables voire identiques. Par contre, dans cette même étude, 15 parmi les 25 patients ayant eu un TCP positif aux pénicillines avaient réagi à des céphalosporines avec des chaînes latérales différentes¹¹. Il ne faut donc pas oublier que le noyau bêta-lactame peut aussi être impliqué dans la réaction immunologique^{1,11}. En effet, les déterminants antigéniques des céphalosporines sont multiples, tel qu'expliqué ci-avant.

Ce qu'il est important de retenir dans la gestion des allergies croisées est que les céphalosporines sont métabolisées en de multiples fragments qui peuvent agir en tant qu'haptènes mais qui ne sont pas structurellement apparentés aux métabolites des pénicillines. Ainsi, une allergie croisée entre une céphalosporine et une pénicilline est généralement reliée à leurs chaînes latérales similaires plutôt qu'à leur noyau bêta-lactame identique^{2,29}.

3. Allergie croisée avec les carbapénèmes et les monobactames

Il existe peu de données sur les hypersensibilités associées aux carbapénèmes et aux monobactames. Des réactions cutanées ont été rapportées chez 0,3 % à 3,7 % des patients sous carbapénèmes³⁰. Par sa structure moléculaire distincte, l'aztréonam est reconnu comme étant moins immunogène que les pénicillines et les céphalosporines^{3,13}. Les réactions IgE-médiées sont rapportées chez 0,2 % des patients³¹.

On a longtemps considéré qu'il était risqué de donner des carbapénèmes aux patients avec des antécédents d'allergie aux pénicillines, et ce, en partie à cause d'une étude datant de 1988. Dans cette étude, parmi une vingtaine de patients ayant un TCP positif, près de la moitié avait aussi un test cutané positif à l'imipénem³². Depuis, de plus récentes études ont rapporté un test cutané positif aux carbapénèmes chez environ 1 % des patients avec antécédent d'allergie IgE-médiée à la pénicilline¹⁶. Une méta-analyse publiée en 2014 a recensé 838 patients avec une histoire (prouvée ou non) d'allergie à la pénicilline³³. Dans ce groupe, l'incidence de toute réaction (IgE-médiée ou non) à un carbapénème était de 4,3 %. En ne tenant compte que des patients avec un TCP positif, l'incidence de réaction croisée à un carbapénème se situait à 0,3 %, soit 1 patient sur 295. Une récente étude publiée en 2015 a regroupé 212 patients avec antécédent d'allergie IgE-médiée à la pénicilline³⁴. Tous les patients ont eu des tests cutanés négatifs à l'imipénem, au méropénem et à l'ertapénem. Parmi ceux-ci, 211 ont accepté de recevoir ces trois antibiotiques par doses tests croissantes, et tous les ont tolérés. Des résultats similaires ont également été obtenus en 2016³⁵. Des données rassurantes sont également disponibles en ce qui concerne les réactions non IgE-médiées. En 2013, Romano et son équipe ont recruté 204 patients avec

antécédent d'hypersensibilité retardée à la pénicilline³⁶. Tous les patients ont eu un test cutané négatif à l'imipénem ainsi qu'au méropénem, et tous ont toléré les doses tests intraveineuses.

Pour ce qui est des allergies croisées avec les autres β -lactamines, les données sont moins nombreuses. De 2000 à 2008, 98 patients avec antécédent d'allergie IgE-médiée aux céphalosporines ont été recrutés afin de répondre à cette question¹¹. Tous les patients avaient un test cutané positif à la céphalosporine incriminée. Sur ce nombre, un seul patient a eu un test cutané positif à l'imipénem et au méropénem. Les 97 autres patients ont reçu une dose test d'imipénem intramusculaire et de méropénem intraveineuse, et ils l'ont bien tolérée à l'exception d'un seul d'entre eux qui a manifesté une réaction d'urticaire légère.

En ce qui a trait aux monobactames, quelques études ont évalué le risque de réaction croisée entre les pénicillines et l'aztréonam. Dans l'étude de 2015 mentionnée ci-haut, tous les 212 patients avec antécédent d'allergie IgE-médiée à la pénicilline ont aussi eu un test cutané négatif à l'aztréonam³⁴. Les 211 patients ayant accepté les doses tests croissantes d'aztréonam les ont tous bien tolérées. Des résultats similaires ont été obtenus chez des patients avec antécédent d'hypersensibilité retardée aux pénicillines³⁷.

Concernant le risque d'allergie croisée avec les autres β -lactamines, il est considéré comme très faible. La seule exception est avec la ceftazidime. Cette céphalosporine contient la même chaîne latérale que l'aztréonam, il n'est donc pas recommandé de l'administrer chez les patients avec un antécédent d'allergie à la ceftazidime³⁸.

Le **tableau II** résume de façon concise les risques d'allergie croisée entre les différentes β -lactamines chez les patients ayant eu une réaction IgE-médiée à une molécule donnée.

Prise en charge de l'allergie

La première démarche à entreprendre afin d'évaluer une réaction allergique consiste à obtenir une description détaillée de l'évènement. On trouvera un exemple de questionnaire au tableau III de la première partie de cet article (*voir Québec Pharmacie, avril - mai 2017, page 16*). Le clinicien peut ainsi obtenir des renseignements pertinents qui l'aideront à tenter de déterminer le type et la sévérité de la réaction allergique, si réaction allergique il y a. En effet, il est possible que la manifestation décrite par le patient soit un effet indésirable et non un processus immunologique. Il est également important de savoir qu'un questionnaire a ses limites et qu'une réaction allergique IgE-médiée ne peut être éliminée complètement à l'aide de ce dernier seulement¹³.

En pratique, dans la plupart des cas, la décision d'administrer ou non un antibiotique doit être prise rapidement. Les **figures III**, **IV** et **V** représentent des algorithmes permettant de faciliter la prise en charge d'un patient allergique à une β -lactamine. Notez que les informations présentées ci-dessous représentent un résumé des données scientifiques disponibles à ce jour et sont sujettes à changement selon l'évolution des connaissances. De plus, elles ne tiennent pas compte de toutes les situations cliniques possibles et ne peuvent remplacer le jugement du clinicien ou l'évaluation de l'équipe traitante. Au besoin, il est suggéré de s'adresser à un médecin spécialiste en allergie et immunologie clinique.

1. Allergie à la pénicilline

Pour l'allergie à la pénicilline, le temps écoulé depuis la réaction allergique revêt une grande importance. En effet, même pour les patients avec une réaction allergique bien documentée, l'hypersensibilité peut disparaître avec le temps. Une diminution des anticorps IgE anti-pénicilline de 80 % sur 10 ans a été observée¹³. Par conséquent, un patient qui a eu une réaction allergique IgE-médiée récente est plus susceptible d'être encore allergique qu'un patient ayant réagi il y a plusieurs années.

Un autre élément à considérer est le fait qu'un patient avec une allergie à la pénicilline est trois fois plus à risque de manifester une réaction allergique à tout autre médicament^{7,26,39}. Les patients ayant déjà une allergie à un médicament sont considérés comme plus à risque de manifester une allergie à tout autre médicament non structurellement relié, tel qu'expliqué dans la première partie de cet article (syndrome d'allergies multiples aux médicaments)^{1,13}. Les autres facteurs de risque à prendre en compte sont détaillés dans la première partie de cet article et sont valables pour toutes les β -lactamines.

En présence d'un patient avec une histoire d'allergie à la pénicilline pour lequel l'état clinique impose d'administrer une pénicilline, le type de réaction influe sur la conduite à tenir. Pour les réactions IgE-médiées, le TCP est la pierre angulaire, il permet de statuer que le patient peut recevoir ou non une pénicilline. Tel que mentionné dans la première partie de cet article, tous les patients avec une réaction allergique IgE-médiée devraient être adressés en clinique d'allergie afin d'effectuer le TCP de façon élective. Les autres patients à privilégier pour effectuer le TCP électif sont les suivants : les enfants, les patients avec des histoires d'allergie à de multiples antibiotiques et les patients susceptibles de requérir des traitements avec des β -lactamines, tels que les diabétiques, les immuno-supprimés et les patients avec des bronchiectasies ou atteints de fibrose kystique³. Lorsque le TCP n'est pas disponible, un TPO peut être envisagé chez les patients ayant une histoire peu convaincante

(réaction cutanée minime) ou une allergie datant de plus de 10 ans¹³. Lorsque la réaction est grave et/ou récente, la désensibilisation ou le TPO par doses tests croissantes peut être considéré selon l'état clinique particulier de chaque patient (*voir section sur les tests cutanés*).

Chez les patients avec un antécédent d'allergie IgE-médiée à la pénicilline et pour lesquels une céphalosporine est indiquée, plusieurs options sont proposées. Lorsque disponible, le TCP demeure indiqué. Quand celui-ci est négatif, il est possible de donner une céphalosporine avec chaîne latérale distincte, puisque le test infirme la possibilité d'une hypersensibilité au noyau bêta-lactame (valeur prédictive négative de 97 % à 99 %). Lorsque le TCP est positif, le risque d'allergie croisée aux céphalosporines augmente et un TPO ou une désensibilisation peut être effectué selon le contexte clinique de chaque patient. Bien que le test cutané avec les céphalosporines ne soit pas standardisé, il est pertinent de l'effectuer avec la céphalosporine que l'on veut administrer, surtout lors de réactions anaphylactiques à la pénicilline. Un test positif avec une concentration non irritante suggère la présence d'IgE dirigés contre celle-ci et impose le choix d'une autre molécule. Un test négatif n'écarte pas la possibilité d'une allergie, mais permet de faire un TPO avec cette céphalosporine. En l'absence de test cutané, il est possible de donner une céphalosporine à un patient allergique à la pénicilline; par doses tests croissantes ou désensibilisation, selon la gravité de la réaction. Tel qu'expliqué précédemment, la similarité des chaînes latérales entre la pénicilline ayant causé la réaction et la céphalosporine à administrer est primordiale; se référer aux **tableaux I** et **II**.

2. Allergie aux céphalosporines

Pour ce qui est des allergies aux céphalosporines, il a récemment été démontré que les patients peuvent également perdre leur réactivité avec le temps, à l'instar des pénicillines²⁹. Les mêmes facteurs de risque d'allergie sont pris en compte pour les céphalosporines et les pénicillines. Puisque ce sont les chaînes latérales qui sont majoritairement impliquées, il est essentiel de les considérer lors de l'évaluation du risque d'allergie croisée. Le **tableau I** classifie les molécules ayant des chaînes latérales semblables ou identiques. Un patient avec une histoire d'allergie IgE-médiée à une céphalosporine peut recevoir une autre céphalosporine qui n'a pas de chaîne latérale similaire. Il est alors recommandé de l'administrer par doses tests croissantes¹³. Sinon, un test cutané peut être effectué avec la céphalosporine désirée, afin de déterminer si le patient a des IgE dirigés contre cette molécule. Par contre, il faut se souvenir que la valeur prédictive négative n'est pas bien établie et que ce test n'écarte pas à lui seul la

présence d'allergie s'il est négatif. Il faut donc l'administrer par doses tests croissantes également. Si le test est positif, il faut changer de classe d'antibiotique ou effectuer une désensibilisation, surtout si la réaction initiale est une anaphylaxie¹³.

Les patients avec une histoire d'allergie IgE-médiée à une céphalosporine et qui doivent recevoir une pénicilline devraient effectuer un TCP. Si celui-ci n'est pas disponible, il est possible d'effectuer un TPO, étant donné le faible risque de réaction croisée. Chez les patients avec une histoire d'allergie non IgE-médiée (sauf ceux ayant présenté des réactions graves, par exemple un SJS), on pourrait envisager de donner une pénicilline sous forme de doses tests croissantes¹³. Dans ce contexte, la décision est laissée à la discrétion de l'équipe traitante, selon l'état particulier de chaque patient.

3. Allergie aux carbapénèmes et monobactames

Les dernières lignes directrices américaines datant de 2010 stipulent que tous les patients avec antécédent d'allergie à la pénicilline qui ont eu un test cutané négatif aux carbapénèmes peuvent en recevoir une; chez les patients qui n'ont pas subi de test cutané, les carbapénèmes devraient être administrées par doses tests croissantes^{13,40}. Par contre, en pratique, cette recommandation n'est pas toujours appliquée, étant donné les nouvelles données rassurantes désormais disponibles dans la littérature médicale. Il ne faut pas oublier que les carbapénèmes sont administrées en présence de bactéries multirésistantes, les choix de traitement étant alors plus limités. Les carbapénèmes sont donc couramment administrées chez des patients avec une histoire d'allergie à la pénicilline.

Pour ce qui est de l'aztréonam, il peut être administré chez les patients avec une histoire d'allergie à la pénicilline et/ou à une céphalosporine, excepté la ceftazidime^{13,40}.

Prise en charge des allergies aux β -lactamines chez les enfants

Les allergies rapportées aux β -lactamines chez les enfants sont surtout des éruptions cutanées, tel que décrit dans la première partie de cet article. On estime que 10 % des enfants recevant de l'amoxicilline pour une otite moyenne aiguë vont développer un rash⁴¹. La plupart des réactions ne sont pas IgE-médiées. Effectivement, une étude faite sur 298 enfants avec une histoire d'allergie à la pénicilline a confirmé une allergie par test *in vitro* chez seulement l'un d'entre eux (0,3 %). Tous les autres ont reçu la médication par un TPO et n'ont pas manifesté de réactions IgE-médiées⁴².

Les lignes directrices actuelles ne font pas de distinction entre la population pédiatrique et adulte quant à la prise en charge d'une allergie à la pénicilline. Les recommandations sont les mêmes, soit procéder à un TCP avec les déterminants majeurs et mineurs de la pénicilline suivi d'une dose test d'amoxicilline¹³. Plus récemment, certains auteurs ont plutôt suggéré d'effectuer un test cutané chez les enfants avec une histoire d'anaphylaxie aux β -lactamines et un TPO, si l'histoire d'allergie est moins sévère, comme les éruptions cutanées^{3,43}.

Une récente étude québécoise a testé 818 enfants avec suspicion d'allergie à l'amoxicilline, incluant l'anaphylaxie. Seuls les enfants avec des réactions compatibles avec un SJS ou une NET ont été exclus¹⁵. Tous les patients ont effectué un TPO avec 10 % d'une dose thérapeutique de 50 mg/kg/jour d'amoxicilline, puis 90 % de la dose 20 minutes plus tard, suivie d'une période d'observation d'au moins 1 heure. La grande majorité des enfants, soit 94,1 %, n'a eu aucune réaction, 2,1 % ont eu une réaction IgE-médiée, et 3,8 %, une réaction retardée. Tous les enfants ayant eu une réaction IgE-médiée ou retardée ont reçu de la céfixime par doses tests croissantes, aucun enfant n'a eu de réaction à la suite de ce TPO.

Pour ce qui est des allergies croisées, il est rassurant de savoir que les lignes directrices de l'American Academy of Pediatrics recommandent l'utilisation de certaines céphalosporines chez les patients ayant une allergie à la pénicilline documentée. En effet, la céfuroxime et la ceftriaxone figurent parmi les choix à donner pour la sinusite bactérienne et l'otite moyenne aiguë^{21,22}. Toutes ces données soulignent l'importance de faire une évaluation des allergies rapportées dans la population pédiatrique, puisque les β -lactamines sont une classe d'antibiotiques sécuritaire, très utilisée, et que les solutions de rechange orales sont plus limitées en pédiatrie.

Conclusion

On rencontre fréquemment des allergies à la pénicilline dans la pratique. L'utilisation optimale des antibiotiques implique la sélection de la molécule adéquate en fonction du contexte clinique, du patient et de ses antécédents. Toute nouvelle allergie doit également être consignée au dossier de façon détaillée. En tenant compte des caractéristiques immunologiques de chaque molécule, il est possible de juger adéquatement du risque d'allergie associé à leur administration pour un patient donné. Il existe maintenant plus de données dans la littérature sur les allergies croisées qui permettent une meilleure compréhension du risque de réaction croisée entre les différentes β -lactamines, surtout dans le contexte des allergies médiées par les IgE.

Le présent article a résumé les données probantes et les caractéristiques chimiques des β -lactamines permettant de bien gérer les allergies croisées. Avec sa tenue de dossier,

le pharmacien peut déterminer quelles molécules ont déjà été administrées à un patient donné et quelles ont été les réactions adverses, s'il y a lieu. Celui-ci est donc le professionnel le mieux placé pour aiguiller l'équipe traitante dans le choix de l'antibiotique approprié. Par ailleurs, il serait souhaitable de mettre en place des stratégies pour identifier les patients faussement étiquetés allergiques à la pénicilline et, ainsi, retirer cette notion de leur dossier; le pharmacien aurait incontestablement son rôle à jouer⁴⁴. ■

Références

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

1. Kim MH, Lee JM. *Diagnosis and Management of Immediate Hypersensitivity Reactions to Cephalosporins*. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014 Nov; 6(6): 485-95.
2. **Lagacé-Wiens P, Rubinstein E. Adverse reactions to β -lactam antimicrobials. *Expert Opin Drug Saf*. 2012 May; 11(3): 381-99.**
3. Mirakian R, Leech SC, Krishna MT, et coll. *Standards of Care Committee of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams*. *Clin Exp Allergy*. 2015 Feb; 45(2): 300-27.
4. Perez-Inestrosa E, Suau R, Montanez MI, et coll. *Cephalosporin chemical reactivity and its immunological implications*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005 Aug; 5(4): 323-30.
5. **Chang C, Mahmood MM, Teuber SS, Gershwin ME. Overview of penicillin allergy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012 Aug; 43(1-2): 84-97.**
6. Solensky R. *Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics*. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003 Jun; 24(3): 201-20.
7. Pichichero ME et Zagursky R. *Penicillin and cephalosporin allergy*. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014 May; 112(5): 404-12.
8. Ariza A, Mayorga C, Fernandez TD et coll. *Hypersensitivity reactions to β -lactams: relevance of hapten-protein conjugates*. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015; 25(1): 12-25.
9. Alván G, Nord CE. *Adverse effects of monobactams and carbapenems*. *Drug Saf*. 1995 May; 12(5): 305-13.
10. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, et coll. *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology. Allergy diagnostic testing: An updated practice parameter*. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008 Mar; 100(3 Suppl 3): S1-148.
11. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, et coll. *IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: Cross-reactivity and tolerability of penicillins, monobactams, and carbapenems*. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Nov; 126(5): 994-9.
12. Unger NR, Gauthier TP, Cheung LW. *Penicillin skin testing: Potential implications for antimicrobial stewardship*. *Pharmacotherapy*. 2013 Aug; 33(8): 856-67.
13. **Solensky R. Drug allergy: An updated practice parameter. Joint Task Force on Practice Parameters representing the American Academy of Allergy, Asthma and immunology, the American College of Allergy, Asthma and Immunology and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology 2010.**

14. Macy E. Penicillin and beta-lactam allergy: Epidemiology and diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014 Nov; 14(11): 476.
15. Mill C, Primeau MN, Medoff E. Assessing the diagnostic properties of a graded oral provocation challenge for the diagnosis of immediate and nonimmediate reactions to amoxicillin in children. *JAMA Pediatr.* 2016 Jun 6; 170(6).
16. **Romano A, Gaeta F, Arribas Poves MF, et coll. Cross-Reactivity among Beta-Lactams. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016 Mar; 16(3): 24.**
17. Torres MJ, Romano A, Mayorga C, et coll. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: The role of skin testing. *Allergy* 2001 Sep; 56 (9): 850-6.
18. Pichichero ME. Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: A paradigm shift. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007 Mar; 57(3 suppl): 13s-18s.
19. Martinez Tadeo JA, Perez Rodriguez E, Almeida Sanchez Z, et coll. No Cross-reactivity with cephalosporins in patients with penicillin allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015; 25(3): 216-7.
20. Audicana M, Bernaola G, Urrutia I, et coll. Allergic reactions to betalactams: Studies in a group of patients allergic to penicillin and evaluation of cross-reactivity to cephalosporins. *Allergy* 1994 Feb; 49(2): 108-13.
21. Wald ER, Applegate KE, Bordley C, et coll; American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. *Pediatrics* 2013 Jul; 132(1): e262-80.
22. Lieberthal AS, Chonmaitree T, Ganiats TG, et coll. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2013; 131: e964-99.
23. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, et coll. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: Cross-reactivity and tolerability of alternative cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Sep; 136(3): 685-91.
24. Miranda A, Blanca M, Vega JM, et coll. Cross-reactivity between a penicillin and a cephalosporin with the same side chain. *J Allergy Clin Immunol.* 1996 Sep; 98(3): 671-7.
25. Nolvalbos A, Sastre J, Cuesta J, et coll. Lack of allergic cross-reactivity to cephalosporins among patients allergic to penicillins. *Clin Exp Allergy.* 2001 Mar; 31 (3): 438-43.
26. Yates AB. Management of patients with a history of allergy to beta-lactam antibiotics. *Am J Med.* 2008 Jul; 121(7): 572-6.
27. Romano A, Mayorga C, Torres MJ, et coll. Immediate allergic reactions to cephalosporins: Cross-reactivity and selective responses. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 Dec; 106(6): 1177-83.
28. Antunez C, Blanca-Lopez N, Torres MJ, et coll. Immediate allergic reactions to cephalosporins: Evaluation of cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Feb; 117(2): 404-10.
29. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, et coll. Natural evolution of skin-test sensitivity in patients with IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins. *Allergy* 2014 Jun; 69(6): 806-9.
30. Terico AT, Gallagher JC. Beta-lactam hypersensitivity and cross-reactivity. *J Pharm Pract.* 2014 Dec; 27(6): 530-44.
31. Frumin J, Gallagher JC. Allergic cross-sensitivity between penicillin, carbapenem, and monobactam antibiotics: What are the chances? *Ann Pharmacother.* 2009 Feb; 43(2): 304-15.

32. Saxon A, Adelman DC, Patel A, et coll. Imipenem cross-reactivity with penicillin in humans. *J Allergy Clin Immunol*. 1988 Aug; 82(2): 213-7.
33. Kula B, Djordjevic G, Robinson JL. A systematic review: Can one prescribe carbapenems to patients with IgE-mediated allergy to penicillins or cephalosporins? *Clin Infect Dis*. 2014 Oct 15; 59(8): 1113-22.
34. Gaeta F, Valluzzi RL, Alonzi C, et coll. Tolerability of aztréonam and carbapenems in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Apr; 135(4): 972-6.
35. Buonomo A, Pascolini L, Rizzi A, et coll. Cross-reactivity and Tolerability of Ertapenem in Patients With IgE-Mediated Hypersensitivity to β -Lactams. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016; 26(2): 100-5.
36. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, et coll. Absence of cross-reactivity to carbapenems in patients with delayed hypersensitivity to penicillins. *Allergy* 2013; 68: 1618-21.
37. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, et coll. Cross-reactivity and tolerability of aztréonam and cephalosporins in subjects with a T cell-mediated hypersensitivity to penicillins. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Jul; 138(1): 179-86.
38. Pérez Pimiento A, Gómez Martínez M, Mínguez Mena A, et coll. Aztréonam and ceftazidime: Evidence of in vivo cross allergenicity. *Allergy*. 1998 Jun; 53(6): 624-5.
39. Smith JW, Johnson JE, Cluff LE. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. An evaluation of penicillin allergy. *N Engl J Med*. 1966 May 27; 274(18): 998-1002.
40. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, et coll. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Sep; 126(3): 477-80.e1-42.
41. Coker TR, Chan LS, Newberry SJ, et coll. Diagnosis, microbial epidemiology, and antibiotic treatment of acute otitis media in children: A systematic review. *JAMA* 2010 Nov; 304(19): 2161-9.
42. Graff-Lonevig V, Hedlin G, Lindfors A. Penicillin allergy: A rare paediatric condition? *Arch Dis Child*. 1988 Nov; 63(11): 1342-6.
43. Fernandez TD, Mayorga C, Ariza A, et coll. Allergic reactions to antibiotics in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014 Aug; 14(4): 287-85.
44. Marwood J, Aguirrebarrena G, Kerr S, et coll. De-labelling self-reported penicillin allergy within the emergency department through the use of skin tests and oral drug provocation testing. *Emerg Med Australas*. 2017 Apr 5.

5. Lequel des énoncés suivants est faux ?

- A. Les β -lactamines sont des antibiotiques bactéricides utilisés pour plusieurs infections.
- B. Les β -lactamines nécessitent un métabolisme enzymatique pour devenir des haptènes capables de déclencher des réactions allergiques.
- C. Le *benzylpénicilloyl* est le déterminant majeur du métabolisme des pénicillines.
- D. À ce jour, il n'y a pas de déterminant immunogénique identifié pour les céphalosporines.

6. Lequel des énoncés suivants est vrai ?

- A. Les tests cutanés avec les céphalosporines sont fiables et standardisés.
- B. La valeur prédictive positive du test cutané à la pénicilline est d'environ 15 %.
- C. Un test d'allergie à la pénicilline est généralement contre-indiqué lorsque le patient a fait un syndrome de Stevens-Johnson.
- D. La provocation orale à l'amoxicilline après le test cutané à la pénicilline n'est pas nécessaire pour détecter les patients allergiques à la pénicilline.

7. Un patient de 65 ans se présente avec une ordonnance de céfuroxime-axétil 500 mg BID. Il a une allergie à la pénicilline inscrite au dossier et se rappelle avoir eu des boutons quand il était petit. Il dit également ne pas avoir été hospitalisé à la suite de cette réaction. Quel est le risque d'allergie croisée avec cet antibiotique selon les données actuelles ?

- A. < 1 %
- B. 2 %
- C. 8 %
- D. 10 %

8. Lequel des énoncés suivants est vrai ?

- A. Un patient allergique à la pénicilline V est nécessairement allergique à toutes les autres pénicillines de la même sous-classe, dont l'amoxicilline.
- B. Un patient allergique à la pénicilline le reste toute sa vie.
- C. Le taux de réactivité croisée entre les pénicillines et les céphalosporines est plus élevé avec les céphalosporines de première génération qu'avec celles de deuxième et troisième générations.
- D. Il n'est pas important d'évaluer le risque d'allergie croisée selon les chaînes latérales pour les allergies à la pénicilline.

9. Dans le cas d'un patient allergique à l'amoxicilline, laquelle des céphalosporines suivantes comporte le moins de risques d'allergie croisée ?

- A. Céphalexine
- B. Céfadroxil
- C. Cefprozil
- D. Céfixime



Québec Pharmacie

La référence en formation continue

ÉQUIPE ÉDITORIALE

DIRECTION

ÉDITRICE EXÉCUTIVE, GROUPE SANTÉ

Caroline Bélisle

cbelisle@ensembleiq.com

RÉDACTRICE EN CHEF

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

RÉDACTEUR EN CHEF ADJOINT

Christophe Augé, M. Sc., Ph. D.

DIRECTEUR ADJOINT DE LA RÉDACTION

Christian Leduc

DIRECTEUR ARTISTIQUE

Dino Peressini

CHEF DE PUPITRE WEB

Anne Hébert

COMITÉ DE RÉDACTION

Avez-vous entendu parler de...

Amira Moheb, pharmacienne, Ph. D.

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., diplôme de

2^e cycle en pharmacie communautaire

Julie Martineau, B. Pharm., diplôme de

2^e cycle en pharmacie communautaire

Intervenir

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

Place aux questions

Sandra Bélanger, B. Pharm.

Geneviève Tirman, B. Pharm., diplôme de

2^e cycle en pharmacie communautaire

Les pages bleues

Sarah Girard, Pharm. D., M. Sc.

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

Pharmacovigilance

Vicky Gélinas, B. Pharm., M. Sc.

PUBLICITÉ

DIRECTEURS DE COMPTES

MONTRÉAL

Sylvie-Anne Breton

sbreton@ensembleiq.com

Pauline Shanks

pshanks@ensembleiq.com

Nancy Dumont

ndumont@ensembleiq.com

DIRECTEURS DE COMPTES

TORONTO

Norman Cook

ncook@ensembleiq.com

Scott Tweed

stweed@ensembleiq.com

DIRECTEUR, SERVICES DE PRODUCTION

ET CONCEPTION

Derek Estey

GESTIONNAIRE DE LA PRODUCTION

Lisette Pronovost

DIRIGEANTS ENSEMBLEIQ

PRÉSIDENT EXÉCUTIF

Alan Glass

DIRECTEUR DE L'EXPLOITATION

Richard Rivera

DIRECTEUR DE LA MARQUE

Jeff Greisch

DIRECTEUR FINANCIER

Len Farrell

DIRECTEUR DU DÉVELOPPEMENT

COMMERCIAL ET PRÉSIDENT,

ENSEMBLEIQ CANADA

Korry Stagnito

PRÉSIDENT DES SOLUTIONS

D'ENTREPRISE/DIRECTEUR

DE L'EXPÉRIENCE CLIENT

Ned Bardic

DIRECTEUR DU NUMÉRIQUE

Joel Hughes

DIRECTEUR DES RESSOURCES

HUMAINES

Greg Flores

ABONNEMENT OU CHANGEMENT D'ADRESSE

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

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

quebecpharmacie@professionsante.ca

Québec Pharmacie est diffusée 8 fois l'an.

Dépôt légal : Bibliothèque nationale du Québec, Bibliothèque nationale du Canada ISSN 0826-9874. Toutes les annonces de produits pharmaceutiques sur ordonnance ont été approuvées par le Conseil consultatif de publicité pharmaceutique.



Québec Pharmacie

*vous remercie et
vous donne rendez-vous pour
le numéro de septembre 2017.*

N'hésitez pas à exprimer votre opinion !

