

QP

Québec Pharmacie

La référence en formation continue

Avril 2018 | vol. 65 | n° 3

Exacerbation aiguë de la MPOC



Vaginose bactérienne et MVL

Comprendre la douleur
pour mieux la soulager

Maladies cardiovasculaires :
rôle et retombées du pharmacien

4 HRES DE FC

N° d'accréditation de l'OPQ : 1999

eCortex.ca



L'importance de l'image

Depuis quelques années, l'image des pharmaciens est malmenée. Dans les médias, on peut régulièrement entendre parler de pharmaciens dont les faits sont exposés, notamment devant le conseil de discipline de l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ), pour des affaires de fraude, de trafic, de consommation de médicaments sans ordonnance, d'ententes commerciales illégales et disons, plus largement, pour des « actes dérogatoires à l'honneur ».

Pourquoi les médias sont-ils avides des cas de déontologie de l'Ordre des pharmaciens ? Parce qu'ils ne nous aiment pas ? Bien sûr que non, le but d'un journal étant d'être lu, certains d'entre eux veulent choquer, et les cas de discipline de l'OPQ répondent à ce critère pour une simple raison : notre profession est basée sur la confiance.

Si nous perdons cette confiance, nous ne servons plus à rien. Si le profit personnel prime l'image professionnelle, autant laisser Google être le docteur et Amazon, le pharmacien.

Il est donc essentiel que ces cas restent des exceptions et que le syndic les débusque et les sanctionne. Il est tout de même étonnant de voir que, dans plusieurs cas, ces pharmaciens et pharmaciennes avancent pour se défendre « qu'ils ne sont pas les seuls à faire ça ». J'appelle cela ajouter l'insulte à l'injure. Tant qu'à salir l'image de la profession, éclaboussons tout le monde...

Et pourtant, au-delà de ces cas extrêmes, j'entends régulièrement parler d'ententes avec des résidences (dont le but est de dissimuler des avantages sous forme de matériel, de locaux non utilisés, etc.), de « cadeaux », de « prix spéciaux » sur des médicaments, de pharmacies qui ne feraient pas payer l'excédent, de produits renouvelés différents du produit servi, etc.

On entend dire que « le risque de se faire prendre est faible », que « personne ne portera plainte », que « ce sont des décisions d'affaires », ou encore le très répandu « tout le monde le fait ».

Mais quelle image tout cela renvoie-t-il ? Peut-être que le patient ou le propriétaire de la résidence en question sera content de cet avantage financier, mais, au final, quelle image du professionnel aura-t-il ? Et quand il en parlera autour de lui (car il en parlera), que penseront les autres « des pharmaciens » en général ?

La solution pour prévenir ces dérapages est simple, je l'ai retenue d'une conférence de Manon Lambert sur l'éthique, et cela prend la forme de trois critères pouvant se vérifier par trois questions :

- **Transparence** : si mon choix était annoncé publiquement, serais-je à l'aise de le défendre ? (J'aime le principe du « Test Paul Arcand » évoqué par Manon Lambert, mais je préfère de beaucoup celui de l'expliquer à votre famille et à vos pairs)
- **Exemplarité** : mon choix pourrait-il servir d'exemple dans toute autre situation similaire ?
- **Réciprocité** : si je subissais moi-même les conséquences de mon choix, est-ce que je considérerais que c'était le bon ?

Si on fait cet exercice, il devient plus simple d'éviter les pièges inhérents à notre double statut de professionnel/commerçant. Espérons que, dans les prochaines années, les articles de journaux parleront plus de notre utilité dans les services de santé de première ligne que des mauvais coups d'une minorité. ■

Texte rédigé par **Karina Savoie**, Pharm. D., Pharmacie Geneviève Charbonneau.

Révision : Sophie Grondin, B. Pharm., M.Sc., Pharmacie Sarah Fizazi.

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

Texte original soumis le 26 février 2018.

Texte final remis le 2 mars 2018.

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

Responsables de cette chronique :



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



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

Exacerbation aiguë de la MPOC : pour une meilleure prise en charge

Discussion

La maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) est une maladie d'importance au Québec. Dans un rapport de surveillance publié en 2017, l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) rapporte que la prévalence de la MPOC chez les Québécois de plus de 65 ans est de plus de 20 % et que 30 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année¹. La Société canadienne de thoracologie définit la MPOC comme un trouble respiratoire caractérisé par une obstruction progressive et partiellement réversible des voies respiratoires, une hyperinflation pulmonaire et des exacerbations

QUESTION DE



Objectifs d'apprentissage

1. Reconnaître les signes et les symptômes de l'exacerbation aiguë de la MPOC (EAMPOC).
2. Connaître le traitement optimal de l'EAMPOC en fonction des caractéristiques individuelles du patient.
3. Favoriser l'optimisation du traitement afin de réduire la fréquence des exacerbations.



Cas clinique 1/1

M. RM, un homme de 72 ans, se présente un vendredi soir à votre pharmacie pour renouveler son antibiotique. Il mentionne avoir une augmentation de la dyspnée et a remarqué la présence de sécrétions colorées depuis les trois derniers jours. Il n'a pas réussi à parler à son médecin. M. RM est atteint de MPOC (diagnostiqué il y a cinq ans) et on remarque que les médicaments suivants figurent dans son dossier :

- Ultibro^{MD} 110-50 mcg, 1 inh DIE (inobservance notée, le patient ne l'utilisant qu'au besoin)
- Ventolin^{MD} 100 mcg, 2 inh q4h prn (renouvellements réguliers)
- Clarithromycine 500 mg PO BID x 7 jours (R: 1) (servie il y a trois mois)
- Prednisone 40 mg PO DIE x 5 jours. (R: 1) (servie il y a trois mois)

M. RM est allergique aux sulfas. Il fume 15 cigarettes par jour. Il a diminué sa consommation de cigarettes dans les dernières années, mais il est toujours fumeur actif.

Informations supplémentaires sur la maladie actuelle du patient

M. RM n'a jamais été hospitalisé en raison de sa MPOC.

VEMS : 55 % de la valeur prédictive

Résultat du CAT (COPD assessment test) : 14 (mesuré il y a six mois)*

Classification GOLD 2, groupe B (Signification : Maladie modérée)*

* Pour plus de détails sur les outils d'évaluation de la MPOC, voir la référence 3.

dont la fréquence et la gravité vont en augmentant. Les principaux symptômes rapportés par les patients incluent la dyspnée, la toux et la production d'expectorations².

L'exacerbation aiguë de la MPOC est caractérisée par l'augmentation des symptômes de façon soutenue, typiquement sur une période d'au moins 48 heures³. Ces épisodes réduisent la qualité de vie des patients, sans compter qu'ils peuvent devenir un fardeau économique important. Il a été démontré que les exacerbations aiguës de la MPOC accélèrent le déclin de la fonction pulmonaire, augmentent le risque d'hospitalisation ainsi que la mortalité associée à la MPOC³. La saine gestion des EAMPOC par la limitation des impacts négatifs de l'épisode en cours et la prévention des récurrences est donc primordiale dans la prise en charge.

Bien que la majorité des EAMPOC soit d'origine bactérienne, les causes virales et environnementales peuvent également précipiter une exacerbation⁴. Il est indiqué de prendre un antibiotique seulement lorsque l'EAMPOC est présumée bactérienne, c'est-à-dire lorsque le patient rapporte la présence de sécrétions purulentes en plus d'un autre critère, soit une augmentation de la dyspnée ou du volume des sécrétions. À noter que la fièvre est généralement absente en cas d'EAMPOC. Sa présence devrait amener le patient à consulter un médecin pour obtenir un diagnostic adéquat⁵.

I Tableau des antibiotiques de première intention à utiliser dans l'EAMPOC⁵

Antibiotique	Dose recommandée	Durée recommandée
EAMPOC simple		
Amoxicilline	500 mg PO TID	7 jours
Céfuroxime axétil	500 mg PO BID	5 jours
Cefprozil	500 mg PO BID	5 jours
Clarithromycine	500 mg PO BID	7 jours
Doxycycline	100 mg PO BID	7 jours
Triméthoprim-sulfaméthoxazole	160/800 mg PO BID	7 jours
Azithromycine	500 mg PO DIE jour 1 250 mg PO DIE jour 2 à 5	5 jours
EAMPOC complexe (VEMS < 50 %, > 3 exacerbations/année, comorbidité majeure, oxygénothérapie, corticothérapie orale chronique, utilisation d'antibiotiques au cours du dernier mois)		
Amoxicilline-clavulanate	875/125 mg PO BID	7 jours
Lévofloxacine	500 mg PO DIE	7 jours
Moxifloxacine	400 mg PO DIE	5 jours

Les pathogènes les plus fréquents lors d'un épisode bactérien sont les suivants : *H. influenzae*, *S. pneumoniae* et *M. catarrhalis*. Chez les patients atteints d'une maladie plus grave (VEMS < 50 %), il est possible que *P. aeruginosa* ou d'autres bactéries à gram négatif soient aussi en cause⁵. L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a récemment publié un nouveau guide d'usage optimal. Pour déterminer l'antibiotique à utiliser, il faut d'abord catégoriser l'épisode d'EAMPOC. En effet, l'EAMPOC peut être qualifiée de simple ou de complexe. On associe à cette dernière certains critères de gravité, comme un VEMS < 50 %, des exacerbations fréquentes, la présence d'autres comorbidités ou l'utilisation d'antibiotiques dans le dernier mois. La présence de ces facteurs augmente le risque que l'infection soit attribuable à un pathogène moins commun, qui pourrait nécessiter un antibiotique à plus large spectre⁴.

Afin de réduire le risque d'antibiorésistance, on favorisera l'alternance des classes d'antibiotiques entre les épisodes⁴.

Les corticostéroïdes systémiques ont également leur place dans le traitement de l'EAMPOC. Il a été démontré que leur usage améliore la capacité respiratoire et

l'oxygénation, en plus de réduire la durée des symptômes, le risque et la durée d'hospitalisation ainsi que le risque de récurrence à court terme³. Les doses utilisées varient entre 25 mg et 50 mg pour une durée de 5 à 10 jours³. En cas d'exacerbation avec absence de sécrétions purulentes, le corticostéroïde devrait être utilisé seul pour traiter les symptômes du patient³.

S

- Augmentation de la dyspnée et présence de sécrétions colorées depuis trois jours.
- Le patient n'utilise pas quotidiennement l'Ultibro^{MD} (indacatérol et bromure de glycopyrronium), puisqu'il n'en voit pas les effets bénéfiques.

O

- VEMS : 55 % de la valeur prédictive (mesuré il y a six mois)
- Ordonnance au dossier (premier service il y a trois mois) :
 - Clarithromycine 500 mg PO BID x 7 jours
 - Prednisone 40 mg PO DIE x 5 jours
- Ultibro renouvelé il y a 60 jours
- Allergies : Sulfas

A

Le patient présente une EAMPOC simple. La clarithromycine est donc un premier choix de traitement. Il serait toutefois préférable de changer d'antibiotique pour limiter la résistance, étant donné qu'il a reçu le même traitement il y a trois mois. Compte tenu du contexte et de l'absence du prescripteur, il est néanmoins adéquat d'exécuter l'ordonnance. Il est important qu'il prenne rapidement l'antibiotique pour minimiser le risque de complications et d'hospitalisation. Par contre, un suivi des symptômes devra être effectué pour s'assurer que l'antibiotique est efficace. De plus, on devrait inviter le patient à prendre le corticostéroïde prescrit et à augmenter la fréquence du salbutamol pendant toute la durée de l'épisode.

P

- Servir clarithromycine et prednisone avec le conseil approprié.
- Revoir la technique d'inhalation de l'Ultibro et du salbutamol. Évaluer en même temps si le dispositif correspond aux besoins du patient.
- Effectuer une entrevue d'observance et insister sur les bienfaits de l'Ultibro.
- Féliciter le patient d'avoir diminué sa consommation de cigarettes. Expliquer qu'un arrêt tabagique complet est le meilleur moyen de prévenir le déclin pulmonaire.
- Vérifier le statut vaccinal – Pneumocoque + Influenza. Documenter au dossier.
- Envoi d'une opinion au médecin traitant :
 - Aviser le médecin de l'observance du traitement par l'Ultibro
 - Proposer un plan d'action. Le plan d'action devrait contenir l'intensification des pompes, la prednisone, ainsi que deux antibiotiques différents pour permettre une rotation des antibiotiques. Clarithromycine et cefprozil seraient adéquats.
 - Envisager l'ajout d'un CSI inhalé.
- Planifier un suivi dans 48 heures pour valider l'amélioration des symptômes d'EAMPOC.
- Suivre rigoureusement le nombre d'exacerbations par année et réévaluer le besoin d'un CSI.

En plus de l'antibiotique et/ou du corticoïde, le pharmacien doit rappeler à son patient d'intensifier la prise du bronchodilatateur β 2-agoniste à courte durée d'action (BACA), c'est-à-dire d'en augmenter la dose ou la fréquence pour améliorer sa capacité respiratoire³.

Comme plusieurs patients disposent d'ordonnances renouvelables pour de tels traitements dans leur dossier (plans d'action), le pharmacien peut avoir à décider s'il est adéquat de remettre l'antibiotique au patient ou de l'adresser à un médecin. Ainsi, le clinicien pourrait devoir diriger le patient vers l'hôpital en fonction de son état général, de la gravité de la dyspnée ou de l'autonomie. Également, si un échec du traitement est constaté après environ 72 heures, le patient devrait être dirigé vers son médecin⁵.

La survenue d'un épisode d'EAMPOC est un moment opportun pour le pharmacien et son patient de discuter des moyens à prendre pour prévenir les exacerbations futures.

1. Réviser la technique d'utilisation des pompes

Selon une étude québécoise, seulement 47 % à 66 % des patients atteints de MPOC auraient une technique d'utilisation adéquate de leur inhalateur⁶. Or, les erreurs d'administration peuvent contribuer à l'inefficacité des traitements de maintien. Ceux-ci permettent de réduire les symptômes associés à la MPOC, d'améliorer la qualité de vie et la tolérance à l'effort, et de réduire la fréquence et la gravité des exacerbations. Le pharmacien devrait donc réévaluer la technique d'inhalation régulièrement pour assurer l'efficacité du traitement.

2. Prévoir la cessation tabagique

Il importe de rappeler aux patients fumeurs que le tabac est la principale cause de la maladie. La cessation tabagique est, à l'heure actuelle, le meilleur moyen de prévenir le déclin de la fonction pulmonaire et la mortalité³. Ainsi, le pharmacien devrait vérifier ponctuellement le statut tabagique de son patient et intervenir le cas échéant.

3. Encourager la vaccination

La vaccination annuelle contre l'influenza doit être encouragée chez ces patients afin de réduire le risque d'exacerbations causées par la maladie. Également, ces patients doivent être vaccinés contre le pneumocoque. Chez les patients de plus de 65 ans, dont la vaccination remonte à plus de cinq ans, une dose de rappel devrait être administrée afin de maintenir l'immunité et, ainsi, de réduire le risque de pneumonie⁷.

4. Proposer un plan d'action individualisé

Une revue publiée en 2016 a révélé que la prescription d'un plan d'action diminue le nombre de consultations à l'urgence et le risque d'hospitalisation⁸. Également,



certaines études ont montré que les patients ayant un plan d'autogestion avaient une meilleure capacité de jugement quant aux symptômes d'une exacerbation et au moment opportun pour commencer l'antibiothérapie⁸.

Toutefois, le plan d'action doit être utilisé avec prudence afin d'éviter le mésusage et la résistance aux antibiotiques. Il devrait, entre autres, inclure deux antibiotiques, afin que le patient puisse les alterner. Ainsi, le pharmacien a un rôle important à jouer tant dans l'instauration d'un plan d'action que dans le respect de celui-ci.

Un plan d'action adéquat devrait aborder les symptômes à surveiller, les médicaments à prendre en cas de besoin et les critères de consultation médicale. À ce titre, le plan d'action des *Lignes directrices canadiennes en santé respiratoire*⁹ s'avère très utile pour les cliniciens et pourrait être proposé au médecin traitant.

5. Réévaluer la thérapie médicamenteuse

La survenue d'une EAMPOC est un moment charnière pour revoir la thérapie du patient et s'assurer qu'il reçoit les traitements de maintien correspondant à ses besoins.

Opinion pharmaceutique

Bonjour Docteur,

M. RM a renouvelé, pour la deuxième fois aujourd'hui, son plan d'action pour les EAMPOC prescrit il y a trois mois. Dans ce contexte, nous avons revu l'utilité des traitements de maintien dans la prévention des EAMPOC. Après discussion, nous avons constaté que le patient était inobservant et qu'il ne connaissait pas la réelle utilité de son Ultibro. Aussi, il commettait quelques erreurs dans la technique d'utilisation. Le mésusage de l'inhalateur pourrait avoir contribué à ce deuxième épisode d'EAMPOC en trois mois. Également, il pourrait être pertinent de réévaluer le besoin d'ajouter un CSI si un autre épisode d'exacerbation survenait, comme le recommande le GOLD 2017.

Je crois qu'il serait justifié d'établir un plan d'action pour ce patient, afin qu'il utilise judicieusement son antibiotique et suive ses traitements de maintien. Le plan d'action des lignes directrices de la Société canadienne de thoracologie vous est fourni en pièce jointe. Il serait pertinent d'y indiquer deux antibiotiques afin que le patient puisse en faire la rotation. La résistance aux antibiotiques en serait ainsi limitée. Dans son cas, clarithromycine et cefprozil seraient des antibiotiques adéquats.

En espérant que vos informations aideront à la prise en charge de notre patient.

La pharmacienne.

Le nombre d'exacerbations par an chez un patient est variable et peut modifier la conduite clinique. Par exemple, les corticostéroïdes inhalés (CSI) réduisent le risque d'exacerbations et sont recommandés chez les patients ayant subi deux exacerbations ou plus dans une année. Toutefois, le risque de pneumonie surpasse ces bénéfices lorsque les exacerbations sont peu fréquentes³.

Acte pharmaceutique facturable

Opinion pharmaceutique – Inobservance ou ajout d'un médicament – Inefficacité ■

Références

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

1. Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Surveillance de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) : prévalence, incidence et mortalité au Québec de 2001 à 2011. Avril 2017. [En ligne. Page consultée le 26 février 2018.] Disponible : <https://www.inspq.qc.ca/publications/2232>
2. O'Donnell DE, Hernandez P, Kaplan A, Aaron S, Bourbeau J, Marciniuk D, Balter M, Ford G, Gervais A, Lacasse Y, et coll. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease: 2008 update, highlights for primary care. Can Respir J. 2008; 15:1A-8A.
3. **Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: Updated 2017. GOLD; 2017.** [En ligne. Consulté le 26 février 2018.] Disponible : <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>
4. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Exacerbation aiguë de la maladie pulmonaire obstructive chronique. Rapport en appui au guide d'usage optimal. Juin 2017. [En ligne. Page consultée le 26 février 2018.] Disponible : http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/CDM/UsageOptimal/Guides-serieI/INESSS_Rapport_appui_GUO_EAMPOC.pdf
5. **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Exacerbation aiguë de la MPOC. Juin 2017.** [En ligne. Page consultée le 26 février 2018.] Disponible : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/CDM/UsageOptimal/Guides-serieI/INESSS_GUO_EAMPOC.pdf
6. Bournival, R. Coutu, R. Goettel, N., et coll. Preferences and Inhalation Techniques for Inhaler Devices Used by Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery 2018; 31.
7. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Protocole d'immunisation Québec. Novembre 2017. [En ligne. Consulté le 26 février 2018.] Disponible : http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/piq/piq_complet.pdf
8. Howcroft M, Walters EH, Wood-Baker R, Walters JAE. Action plans with brief patient education for exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 12. Art. N°.: CD005074. DOI: 10.1002/14651858.CD005074.pub4.
9. Société canadienne de thoracologie. Mon plan d'action MPOC. 2012. [En ligne. Consulté le 26 février 2018.] Disponible : http://www.copdactionplan.com/SCT_Plan_action_MPOC_mise_a_jour_modifiable_PDF_2013.pdf

-
- 1. Le pharmacien doit évaluer si l'instauration d'un antibiotique pour traiter l'EAMPOC est adéquate, particulièrement lors de l'utilisation d'un plan d'action. Parmi les symptômes suivants, lequel indique une EAMPOC bactérienne ?**
- A.** Augmentation de la dyspnée
 - B.** Augmentation de la toux
 - C.** Présence de sécrétions colorées
 - D.** Présence de fièvre

Texte rédigé par **Philippe Labrosse**, Pharm. D., candidat à la maîtrise en pharmacothérapie avancée, **Mathieu Nobert**, Pharm. D., pharmacien, Uniprix Martineau et Riberdy, Saint-Charles-Borromée, et **Charlotte Pelchat-White**, Pharm. D., pharmacienne, Uniprix Bois et Dupuis, Mascouche.

Révision : Julie Martineau B. Pharm., DESS en pharmacie communautaire, Pharmacie Julie Martineau et Josée Riberdy inc., et Nancy Desmarais B. Pharm., DESS en pharmacie communautaire, Pharmacie Jean-François Martel, Nancy Desmarais et Maude Tremblay inc.

Les auteurs et les réviseurs scientifiques ne déclarent aucun conflit d'intérêts lié à la rédaction de cet article.

Texte original soumis le 11 octobre 2017.

Texte final remis le 11 janvier 2018.

Cette chronique sensibilise les pharmaciens à l'autotraitement et aux médicaments de vente libre. Elle vise à favoriser une meilleure compréhension des pathologies sujettes à l'automédication et optimiser la relation pharmacien-patient.

Responsables de cette chronique :



Nancy Desmarais, B. Pharm.



Julie Martineau, B. Pharm.

Les médicaments en vente libre pour la vaginose bactérienne

La section des produits vaginaux en pharmacie est pour certains pharmaciens et pharmaciennes source de confusion. On compte de plus en plus de nouveaux produits pour la vaginose bactérienne (VB) sur les tablettes et l'on ne sait pas toujours conseiller les patientes sur leur utilisation. Cet article se veut un tour d'horizon des produits



Objectifs d'apprentissage

1. Se familiariser avec les différents produits en vente libre pour le traitement, la prévention et le dépistage de la vaginose bactérienne.
2. Être en mesure de bien conseiller les patientes se présentant avec des symptômes de vaginose bactérienne.



Cas clinique 1/2



Une femme de 24 ans vient vous consulter à votre pharmacie. Elle dit avoir une mauvaise odeur et des démangeaisons au niveau vaginal depuis plus d'une semaine. Ses menstruations sont terminées depuis aujourd'hui et elle voudrait se débarrasser de cette odeur embarrassante, surtout qu'elle a un nouveau copain. Elle vous demande si elle devrait faire le test Vagisense^{MD} ou si vous avez un produit à lui recommander. Elle vous apporte également le produit Canesbalance^{MD} et vous demande votre avis sur celui-ci.

disponibles. Il décrit sommairement les données probantes en la matière ainsi que les recommandations des principaux organismes qui émettent des lignes directrices. Enfin, il permet de réviser la pathophysiologie de la VB. Le traitement de la VB chez des populations spéciales (femmes enceintes, femmes postménopausées et clientèle pédiatrique) ne sera pas abordé. Les produits évalués sont les suivants : le gel d'acide lactique (Canesbalance^{MD}), les probiotiques intravaginaux (Probaclac Vaginal^{MD}), l'acide ascorbique intravaginale à libération contrôlée (Prevegyné^{MD}), l'acide borique, un test de dépistage maison des infections vaginales (Vagisense^{MD}) et, enfin, les nettoyants vaginaux et les douches vaginales.

Pathophysiologie

La VB est causée par un déséquilibre de la flore vaginale, soit lorsqu'il y a diminution des bactéries présentes naturellement dans le vagin et augmentation des bactéries pathogènes (*Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus spp*, *Mycoplasma hominis*, *Prevotella spp* et *Preptostreptococcus spp*)^{1,2}. La flore vaginale est composée de plusieurs espèces de bactéries, incluant les corynébactéries, les streptocoques, *Staphylococcus epidermidis*, et les lactobacillus³. Ces dernières représentent 90 % de la flore vaginale³. Les lactobacilles convertissent le glycogène en acide lactique, afin de maintenir un milieu avec un pH entre 4 et 4,5^{4,5}. Ce pH acide ainsi que la production de peroxyde d'hydrogène par les lactobacilles protègent le vagin contre des infections par d'autres bactéries³. Un pH acide prévient également la croissance de bactéries anaérobies¹. Un pH vaginal supérieur à 4,5 peut indiquer la présence de diverses infections, incluant la VB, une infection à trichomonase, ou d'autres types d'infections⁴.

Les principaux symptômes de la VB sont les décharges vaginales et une odeur désagréable². Le diagnostic clinique repose sur les critères de Amsel. Il faut qu'au moins trois des critères suivants soient réunis pour que l'on puisse poser le diagnostic⁵ :

1. Pertes vaginales homogènes blanches ou grises qui tapissent les parois du vagin
2. PH vaginal > 4,5

3. Test amine positif (présence d'une odeur de poisson lors de l'ajout d'une goutte de KOH aux sécrétions)

4. Présence de cellules d'indice (« clue cells ») à la microscopie

Le diagnostic peut également être effectué avec la méthode microbiologique, soit en quantifiant les lactobacilles ainsi que les bactéries susceptibles de causer la VB sur une coloration gram. Le score qui en résulte, nommé « score de Nugent », détermine la présence d'une infection².

La VB est associée à plusieurs complications lorsque non traitée, incluant l'atteinte inflammatoire pelvienne, les infections du tractus urinaire, l'endométrite, l'accouchement prématuré, et l'infertilité³. Le traitement recommandé par les lignes directrices consiste en un traitement antibiotique par voie orale ou vaginale^{2,6}. Cependant, on retrouve plusieurs produits pour le traitement et la prévention de la VB en vente libre.

CanesBalance^{MD}

Le CanesBalance^{MD} est un nouveau produit en vente libre pour le traitement de la VB. La boîte comprend sept tubes applicateurs contenant chacun 225 mg (5 ml) d'acide lactique en gel. Selon les directives, une application locale une fois par jour au coucher pendant sept jours permettrait de traiter la VB. Un traitement de trois jours suivant la fin des règles est également mentionné en prévention chez les femmes ayant des VB récurrentes⁷. Tel que mentionné plus haut, dans une flore vaginale saine, l'acide lactique produit par les lactobacillus permet de maintenir un pH acide et ainsi d'éviter la croissance des bactéries causant la VB¹. L'utilisation d'acide lactique intravaginal contribuerait donc à rétablir la flore vaginale.

L'efficacité des gels d'acide lactique a été étudiée lors de petites études au cours des années 1990. Ces gels ont été étudiés comme traitement de la VB, à titre préventif dans les cas d'infections récurrentes ou en tant que traitement adjuvant à la thérapie standard par métronidazole. Les deux premières situations seront abordées ici.

Dans l'étude de Andersch et coll⁸, l'application d'acide lactique (5 ml) une fois par jour au coucher pendant sept jours a été comparée au traitement antibiotique standard (métronidazole) chez 54 femmes suédoises. Un suivi était effectué à la huitième journée pour évaluer l'amélioration subjective (absence d'odeur désagréable) et l'amélioration objective (absence d'un ou plusieurs des trois critères suivants : test amine positif, pH ≥ 5 et présence de cellules d'indice dans les sécrétions vaginales). Les analyses statistiques ne sont pas mentionnées pour ces issues et les auteurs concluent que le gel d'acide lactique est aussi efficace que le métronidazole au point de vue microbiologique et clinique, car aucune patiente ne présentait des symptômes ou n'avait de test amine positif au jour 8 (qu'elles soient traitées avec le gel ou avec le métronidazole). Cependant plusieurs femmes présentaient toujours un critère positif

après le huitième jour, mais aucune analyse statistique n'a été effectuée. Le nombre de femmes ayant une culture positive de croissance élevée d'anaérobies a été réduit significativement dans les deux groupes.

Dans une étude subséquente de Andersch et coll⁹, le gel d'acide lactique a été étudié en prophylaxie. Après une phase de sept jours sous acide lactique DIE HS pour le traitement de la VB, les patientes ayant atteint la rémission (nombre non défini) étaient randomisées pour suivre un traitement prophylactique d'acide lactique 5 ml trois jours postmenstruations ou de gel placebo pour une durée de six mois. Les auteurs évaluaient les mêmes issues que l'étude précédente à trois et six mois. Au total, 42 patientes ayant expérimenté au moins trois épisodes diagnostiqués de VB ont été recrutées. Au total, 37 patientes ont terminé l'étude. Les auteurs concluent que le gel est efficace, car 88 % des patientes du groupe acide lactique étaient cliniquement et microbiologiquement normales à six mois, contrairement à 10 % des femmes du groupe placebo ($p < 0,001$). Cependant, le produit est comparé au placebo, alors que la comparaison avec un traitement reconnu efficace aurait été préférable (par exemple : un traitement par métronidazole oral plus long ou l'utilisation d'un gel de métronidazole intravaginal deux fois par semaine)².

Une troisième étude Boeke et coll¹⁰ a comparé l'utilisation du métronidazole à l'acide lactique et au placebo pour le traitement de la VB. Les chercheurs ont évalué le délai avant l'amélioration subjective des symptômes, leur récurrence et l'amélioration clinique (critères Amsel). Ils ont conclu que seul le métronidazole avait une efficacité statistiquement significative par rapport au placebo et à l'acide lactique pour l'ensemble des issues. L'efficacité de l'acide lactique en suppositoire vaginal n'était pas statistiquement supérieure au placebo pendant les trois mois de suivi.

Il est important de noter que la méthodologie des deux premières études présente d'importantes lacunes. Le faible nombre de patientes et l'absence d'analyses statistiques comparatives sur les critères cliniques minent de manière importante l'interprétation que nous pouvons faire des résultats. De plus, il est difficile d'évaluer précisément leur protocole. Les résultats de la troisième étude semblent plus solides et applicables à la pratique actuelle. Ces trois études restent cependant assez anciennes et de petite envergure.

La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) et les Centres pour le contrôle et la prévention des maladies des États-Unis sont les deux principaux organismes émettant des lignes directrices nord-américaines pour la VB. Ils recommandent encore, dans leurs plus récentes lignes directrices, de ne pas utiliser des thérapies autres que les antibiotiques. En fait, elles concluent que d'autres données

sont nécessaires avant de pouvoir établir leur place dans l'arsenal thérapeutique pour le traitement et la prévention de la VB^{2,6}.

Probaclac Vaginal^{MD}

Les capsules vaginales Probaclac Vaginal^{MD} comportent trois souches de probiotiques (*Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus* et *Streptococcus thermophilus*). Les capsules intravaginales sont à appliquer au coucher pendant 14 jours afin de réduire la fréquence de la VB¹¹. Aucun délai n'est précisé quant au moment idéal pour commencer le traitement préventif par les probiotiques à la suite d'un traitement antibiotique.

En théorie, l'utilisation de probiotiques intravaginaux pourrait aider à rétablir la flore ainsi que le pH vaginal, en colonisant la muqueuse vaginale avec des lactobacilles ayant la capacité de produire de l'acide lactique¹². Une étude randomisée contrôlée, effectuée auprès de 120 femmes chinoises, a conclu à une certaine efficacité du Probaclac Vaginal en prévention de la récurrence de la VB (15,8 % de récurrence sur une période de deux mois chez les femmes ayant pris le Probaclac, comparativement à 45,0 % dans le groupe placebo $p < 0,001$)¹³. Entre 2 et 11 mois, 10,6 % des femmes du groupe Probaclac ont rapporté avoir eu un diagnostic confirmé de VB, en comparaison avec 27,7 % dans le groupe placebo. (RR: 0,31 IC 95 % : 0,11 à 0,93). Cette étude présente plusieurs faiblesses. D'abord, l'utilisation du placebo comme groupe comparatif. Le diagnostic de VB était établi en utilisant les critères de Amsel, décrit plus haut. La prise du probiotique vaginal semblait avoir un impact positif sur l'ensemble des critères, excepté sur l'odeur qui est, pour certaines, le symptôme le plus dérangement en présence de VB. Le score de Amsel est par ailleurs critiqué pour son manque de sensibilité dans le diagnostic de VB¹⁴. L'étude n'a pas évalué si les souches utilisées colonisent réellement le vagin. Plusieurs souches de lactobacilles ne sont pas adaptées à survivre et à croître dans la région vaginale ou entrent en compétition avec les souches endogènes¹⁵. D'autres petites études semblent montrer un bénéfice à l'utilisation des probiotiques vaginaux et oraux, et ne rapportent pas d'effets indésirables à la suite de leur utilisation. La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) ne recommande pas l'utilisation de probiotiques en prévention d'une récurrence de la VB, en raison du manque de documentation à ce sujet².

Parallèlement, une revue Cochrane a évalué l'utilisation des probiotiques pour le traitement de la VB. Selon les auteurs, il n'y a pas suffisamment de preuves en faveur de l'utilisation des probiotiques avant, pendant ou après l'infection pour en faire la recommandation. D'autres études d'envergure seraient nécessaires pour évaluer l'impact des probiotiques sur le traitement ou la récurrence de la VB¹.

Prevegine^{MD}

Le Prevegine^{MD} contribuerait à soulager les symptômes de VB. Il s'agit de comprimés vaginaux d'acide ascorbique (vitamine C) 250 mg à libération contrôlée. Le traitement consiste en l'application intravaginale d'un comprimé au coucher pendant six jours. L'acide ascorbique permettrait de diminuer le pH vaginal en dessous de 4, ce qui empêcherait la croissance des bactéries pathogènes¹⁶.

Polatti et coll. ont démontré le potentiel acidifiant du produit. Chez 39 femmes ayant un pH vaginal de plus de 5, l'acide ascorbique à libération contrôlée a permis une réduction soutenue du pH d'environ 20 % sur six jours¹⁷. Dans une étude randomisée et contrôlée, menée auprès de 277 femmes et comparant le traitement par acide ascorbique 250 mg à libération contrôlée, appliqué intravaginalement, avec le placebo, la guérison de la VB a été supérieure dans le groupe de traitement (55,3%) par rapport au groupe placebo (25,7 %) ¹⁸. Le produit peut causer certains effets indésirables, tels que des démangeaisons et des sensations de brûlure¹⁸. Des études de piètre qualité (faible nombre de participantes et population à l'étude différente de la population occidentale, manque de puissance statistique et utilisation d'un marqueur de substitution [« surrogate endpoint »]) ont comparé l'utilisation de l'acide ascorbique à libération contrôlée avec le traitement avec gel de métronidazole ou le traitement oral par métronidazole. Elles démontrent une efficacité similaire entre les produits^{19,20}. Cependant, tel que mentionné, ce ne sont pas des études d'envergure, et les taux de succès pour l'ensemble des traitements étaient bas dans les deux études.

Bien que le Prevegine ne soit pas indiqué en prévention de la VB, une étude de Vladislav et coll. (2013) a évalué son utilisation dans ce contexte. Cet essai randomisé, contrôlé, à double insu a assigné 142 femmes ayant eu au moins deux épisodes de VB au cours des 12 derniers mois au traitement par acide ascorbique intravaginal ou au placebo. Les comprimés devaient être insérés dans la région vaginale une fois par jour, pendant les six jours qui suivaient la fin des menstruations, et ce, durant six mois. La première application du premier des six traitements débutait dans les 24 heures suivant la détermination de la guérison de la VB. La proportion de femmes ayant eu une récurrence de la VB à trois mois, déterminée par les critères de Amsel, n'était pas statistiquement significative. À six mois, la récurrence était de 16,2 % dans le groupe acide ascorbique et de 32,4 % dans le groupe placebo, soit une réduction statistiquement significative²¹. Il n'y avait pas de différence marquée quant aux signes et symptômes de la VB entre les deux groupes.

Acide borique

L'acide borique intravaginal est un traitement utilisé surtout en prévention des récurrences de vaginite à levures. Certaines publications plus récentes mentionnent son usage dans les cas de VB. L'acide borique, lorsqu'utilisé intravaginalement, pourrait contribuer à la destruction du biofilm causé par *Gardnerella vaginalis* et, ainsi, diminuer les récurrences²². Bien que les capsules intravaginales d'acide borique ne soient pas en vente libre dans les pharmacies du Québec, une petite consultation avec « Dr Google » nous a permis de constater qu'il s'agit d'un traitement utilisé sans ordonnance. Effectivement, des forums de discussion discutent de ce traitement, et il est facile de se procurer des suppositoires vaginaux d'acide borique en ligne. Certaines femmes fabriquent même des capsules vaginales en remplissant des capsules vides achetées en ligne de poudre d'acide borique achetée à la pharmacie !

Ce qu'il faut savoir, c'est que, jusqu'à présent, aucune étude ne démontre l'efficacité de l'acide borique pour traiter la VB. L'étude BASIC (en cours de recrutement) évaluera la non-infériorité de l'acide borique intravaginal pour le traitement de la VB, en comparaison avec le traitement oral de métronidazole chez les patientes avec VB symptomatique²³. Une étude rétrospective de Reichman et coll. (2009) a évalué l'utilisation des capsules intravaginales d'acide borique chez des femmes connues pour des récurrences de VB. Ces patientes recevaient de l'imidazole (métronidazole ou tinidazole) pendant 7 jours, puis de l'acide borique intravaginal (600 mg) pendant 21 jours, et enfin du métronidazole gel 0,75 % deux fois par semaine pendant 16 semaines. Il est difficile de tirer des conclusions de cette étude, puisqu'il n'y a pas de groupe comparatif. Cependant, aucun effet indésirable n'a été rapporté²².

Vagisense^{MD}

Le Vagisense^{MD} est un test de dépistage des infections bactériennes et parasitaires (trichomonase) pouvant être effectué à la maison. Le dispositif ressemble à un coton-tige. Il doit être inséré dans le vagin pour y recueillir des sécrétions. Si l'embout du test devient bleu ou vert, cela indiquerait une acidité anormale, signe d'une infection bactérienne ou parasitaire. S'il demeure jaune, il ne s'agirait pas d'une infection bactérienne ou parasitaire, mais plus probablement d'une infection à levures (selon les symptômes).

Le Vagisense est essentiellement un test de pH. Selon le fabricant, si le pH est inférieur à 4,5, le dispositif ne change pas de couleur, ce qui indique une absence ou une faible probabilité d'infection bactérienne ou parasitaire²⁴. Si le pH est supérieur à 4,5, le dispositif change de couleur (bleu/vert) et indiquerait un risque d'infection

Recommandations générales²	■ Aucun des traitements proposés en vente libre ne devrait être conseillé pour le traitement de la VB. ■ Une patiente qui présente des symptômes de VB devrait être adressée à un médecin afin d'éviter les complications. ■ Les traitements devraient être évités chez les femmes enceintes ou immunodéprimées.
CanesBalance^{MD 2,6}	■ Présence de données contradictoires de faible qualité sur l'efficacité de l'acide lactique en prévention des VB ■ Manque de données pour le conseiller en prévention ■ Il semble approprié de ne pas déconseiller la prise de CanesBalance en prévention, compte tenu d'un profil d'innocuité favorable et d'une possible efficacité.
Probaclac Vaginal^{MD 1,2,13}	■ Pas à recommander d'emblée pour prévenir la récurrence de la VB en raison de la faible qualité des données probantes. ■ Il semble approprié de ne pas déconseiller la prise de Probaclac Vaginal, compte tenu de son profil d'innocuité favorable et d'une possible efficacité. ■ Le moment et la fréquence d'utilisation idéale des probiotiques en prévention de la VB sont inconnus.
Prevegyn^{MD 21}	■ En ce qui concerne la prévention, en raison du délai nécessaire pour constater une différence statistiquement significative, de l'absence de différence quant aux symptômes et de la présence d'effets indésirables, l'utilisation du produit en prévention de la VB ne serait pas à recommander.
Acide borique²²	■ Les données probantes sur l'utilisation de l'acide borique pour prévenir la VB sont manquantes. L'acide borique est toxique si ingérée; la prudence est donc de mise lorsque des patientes désirent acheter le produit en poudre.
Vagisense^{MD 24,25}	■ Pourrait être utilisé par une femme en âge de procréer qui aurait des symptômes vaginaux peu spécifiques. ■ Si la patiente présente des symptômes évoquant une VB, elle devrait être dirigée vers un médecin indépendamment du résultat du test. ■ S'assurer qu'aucun facteur ne pourra fausser le résultat (douche vaginale, relations sexuelles, saignements vaginaux, etc.)

bactérienne ou parasitaire²⁴. Le dépliant informatif Vagisense invite les patientes ayant un résultat positif (bleu/vert) à consulter un professionnel de la santé²⁴.

Les femmes en âge de procréer ont généralement un pH vaginal entre 4,0 et 4,5, étant donné leur niveau élevé d'œstrogènes⁵. C'est avec l'œstrogène que les cellules épithéliales du vagin produisent le glycogène, converti en acide lactique par les lactobacillus, tel que décrit plus haut⁵. Par contre, ce ne sont pas toutes les femmes qui ont un pH vaginal entre 4,0 et 4,5. Après la ménopause, la quantité de lactobacilles

Conseils aux patientes

Traitement

- Consulter un médecin en présence de signes et de symptômes de vaginose bactérienne
- Ne pas tenter un traitement en vente libre

Prévention des récurrences

- Éviter les produits pouvant déséquilibrer la flore et le pH vaginal (nettoyants et douches vaginales, lubrifiants personnels)
- Limiter le nombre de partenaires sexuels
- Port de préservatifs
- Prise de contraceptifs oraux (↑ des œstrogènes serait un facteur protecteur contre les VB)

Médicaments en vente libre

- Canesbalance^{MD} : appliquer le contenu d'un tube par voie intravaginale une fois par jour, pendant les trois jours suivant la fin des règles
- Probaclac Vaginal^{MD} : insérer un applicateur une fois par jour pendant 14 jours

diminue et le pH augmente étant donné la diminution de la concentration d'œstrogènes³. Chez les femmes postménopausées et les filles prépubères, le pH vaginal est normalement supérieur à 4,7. Les tests de pH sont par conséquent peu utiles chez ces groupes de patientes⁵.

D'autres facteurs doivent être pris en considération lorsqu'on utilise le produit Vagisense. Pour s'assurer que le pH n'est pas faussement élevé, il faut attendre 12 heures à la suite des relations sexuelles ou utiliser une douche vaginale avant d'utiliser le produit^{24,25}. Le produit ne devrait pas être utilisé pendant les règles ni durant la journée précédant ou suivant celles-ci, car le pH du sang est beaucoup plus élevé que le pH vaginal²⁴. Le recours à des préparations vaginales, telles que des lubrifiants, des crèmes contraceptives ou autres médications intravaginales, pourrait fausser les résultats pendant 72 heures suivant l'application^{5,24}.

Il est à noter qu'une réponse positive ne signifie pas qu'il y a infection, mais elle peut être prise en considération en même temps que les signes, les symptômes et l'historique de la patiente afin de poser un diagnostic. Le test a une haute sensibilité (0,95) et une faible spécificité (0,61-0,73)⁴. La sensibilité est le ratio de patientes testées



Cas clinique 2/2



L'utilisation du Vagisense^{MD} ne sera pas utile chez cette patiente, puisque ses menstruations sont terminées depuis peu et que son pH vaginal risque d'être faussement élevé. L'utilisation de Canesbalance^{MD} serait à déconseiller également puisque son efficacité n'est pas établie et qu'un bon diagnostic est essentiel. Effectivement, cette patiente vous a mentionné avoir un nouveau partenaire, le risque d'ITSS n'est donc pas exclu. Dans ce cas, il serait préférable de l'orienter vers un médecin afin qu'elle reçoive un diagnostic et un traitement adéquat.

positives par rapport au total des patientes réellement positives. En d'autres mots, 95 % des patientes réellement atteintes de VB auront un résultat positif (faible risque de faux négatifs). La spécificité indique que seulement 61 % à 73 % des patientes non atteintes auront un résultat négatif (risque de faux positifs). Cela implique qu'un bon nombre de patientes n'ayant pas de VB auraient un résultat positif au test Vagisense. Une étude menée auprès de 151 patientes a montré que l'usage d'un test de pH diminue l'usage inapproprié de traitements antifongiques en vente libre^{3,4}.

Vous trouverez dans le **tableau 1**, un résumé des données actuelles sur l'ensemble des produits en vente libre actuellement offerts au Québec pour le traitement de la vaginose bactérienne.

Prévention des récurrences d'infection

Nettoyants et douches vaginales

Les douches vaginales peuvent altérer les sécrétions vaginales et affecter la flore vaginale (et, en conséquence, le pH)³. Elles peuvent également causer des réactions d'hypersensibilité ou allergiques, ainsi qu'une irritation et du prurit. Ces symptômes peuvent se confondre avec ceux provoqués par une candidose vulvovaginale ou une VB³.

Usage de préservatifs et partenaires

Des études ont démontré que l'usage d'un préservatif lors du coït et l'abstinence diminuent les récurrences de VB en normalisant le pH vaginal²⁶. Les femmes ayant des relations sexuelles avec d'autres femmes devraient encourager leur partenaire à reconnaître les signes et les symptômes de la VB. Le risque de VB augmente avec le nombre de partenaires sexuels²⁶.

Pilule contraceptive

Une étude rétrospective a établi que les femmes utilisant des contraceptifs oraux combinés (COC) étaient 70 % moins susceptibles d'avoir une colonisation de bactéries

associées à la VB⁵. L'utilisation de COC avait un effet positif sur le microbiome vaginal en augmentant la probabilité d'être colonisé par des espèces de lactobacilles⁵.

Conclusion

Malgré la présence de plusieurs produits en vente libre, le traitement recommandé pour le traitement de la VB et la prévention des récurrences demeure l'antibiothérapie. Une patiente présentant des symptômes de VB doit être adressée à un médecin pour un diagnostic et un traitement. Ces symptômes ne sont pas spécifiques et peuvent être confondus avec ceux de l'infection à trichomonase (ITSS)²⁷. L'utilisation de certains produits (Canesbalance et Probaclac Vaginal) en prévention des récurrences pourrait être bénéfique et semble présenter peu de risques. Les traitements préventifs à base d'antibiotiques demeurent toutefois les seuls recommandés par les organismes émettant des lignes directrices en raison du manque de données probantes pour les autres traitements. Chez les patientes présentant des récurrences fréquentes, quelques conseils peuvent être prodigués afin de diminuer le risque de récurrence. L'abstinence, l'utilisation de préservatifs ainsi que de contraceptifs oraux pourrait contribuer à diminuer les récurrences⁵. ■

Références

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

1. Senok AC, Verstraelen H, Temmerman M, et coll. Probiotics for the treatment of bacterial vaginosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(4): CD006289. Epub 2009/10/13.
2. **Van Schalkwyk J, Yudin MH. Vulvovaginite : Dépistage et prise en charge de la trichomonase, de la candidose vulvovaginale et de la vaginose bactérienne.** *J Obstet Gynaecol Can*. 2016; 38(12S): S587-S96. Epub 2017/01/09.
3. **Lodise N. Vaginal and Vulvovaginal Disorders.** *Handbook of Nonprescription Drugs: An Interactive Approach to Self-Care*. 17^e éd 2012; 121-37.
4. Roy S, Caillouette JC, Faden JS, et coll. Improving appropriate use of antifungal medications: The role of an over-the-counter vaginal pH self-test device. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2003; 11(4): 209-16. Epub 2004/04/28.
5. Sobel JD. Approach to women with symptoms of vaginitis: UpToDate; 2017 [Modifié le 30 juin 2017; cité le 3 oct 2017 2017.] https://www.uptodate.com/contents/approach-to-women-with-symptoms-of-vaginitis?source=search_result&search=vaginal%20ph&selectedTitle=1~150
6. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64(RR-03): 1-137. Epub 2015/06/05.
7. Gel vaginal CanesBalance: [Cité le 3 octobre 2017.] <https://www.canesten.ca/fr/canesbalance-bv-gel/>
8. Andersch B, Forssman L, Lincoln K, et coll. Treatment of bacterial vaginosis with an acid cream: A comparison between the effect of lactate-gel and metronidazole. *Gynecol Obstet Invest*. 1986; 21(1): 19-25. Epub 1986/01/01.

9. Andersch B, Lindell D, Dahlen I, et coll. *Bacterial vaginosis and the effect of intermittent prophylactic treatment with an acid lactate gel*. Gynecol Obstet Invest. 1990; 30(2):114-9. Epub 1990/01/01.
10. Boeke AJ, Dekker JH, van Eijk JT, et coll. *Effect of lactic acid suppositories compared with oral metronidazole and placebo in bacterial vaginosis: A randomised clinical trial*. Genitourin Med. 1993; 69(5): 388-92. Epub 1993/10/01.
11. Renseignements sur le produit : Santé Canada; 2013 [Modifié le 2016; cité le 3 octobre 2017.] <https://produits-sante.canada.ca/lnhpd-bdpsnh/info.do?licence=80041302>
12. Nader-Macias ME, Juarez Tomas MS. *Profiles and technological requirements of urogenital probiotics*. Adv Drug Deliv Rev. 2015; 92: 84-104. Epub 2015/04/11.
13. Ya W, Reifer C, Miller LE. *Efficacy of vaginal probiotic capsules for recurrent bacterial vaginosis: A double-blind, randomized, placebo-controlled study*. Am J Obstet Gynecol. 2010; 203(2): 120 e1-6. Epub 2010/07/28.
14. Sha BE, Chen HY, Wang QJ, et coll. *Utility of Amsel criteria, Nugent score, and quantitative PCR for Gardnerella vaginalis, Mycoplasma hominis, and Lactobacillus spp. for diagnosis of bacterial vaginosis in human immunodeficiency virus-infected women*. J Clin Microbiol. 2005; 43(9): 4607-12. Epub 2005/09/08.
15. Tachedjian G, Aldunate M, Bradshaw CS, et coll. *The role of lactic acid production by probiotic Lactobacillus species in vaginal health*. Res Microbiol. 2017. Epub 2017/04/25.
16. Renseignements sur le produit : Santé Canada; 2012 [Modifié le 2015; cité le 3 octobre 2017.] <https://produits-sante.canada.ca/lnhpd-bdpsnh/info.do?licence=80038565>
17. Polatti F, Rampino M, Magnani P, et coll. *Vaginal pH-lowering effect of locally applied vitamin C in subjects with high vaginal pH*. Gynecol Endocrinol. 2006; 22(4): 230-4. Epub 2006/05/26.
18. Petersen EE, Genet M, Caserini M, et coll. *Efficacy of vitamin C vaginal tablets in the treatment of bacterial vaginosis: A randomised, double blind, placebo controlled clinical trial*. Arzneimittelforschung. 2011; 61(4): 260-5. Epub 2011/06/10.
19. Abbaspour Z, Goodarzy F, Abbaspour M. *Comparison of the effectiveness of vitamin C vaginal tablet with metronidazole vaginal gel in the treatment of bacterial vaginosis* 2010.
20. Humadi EH. *Comparison Effect of Vitamin C Vaginal Tablet Versus Oral Metronidazole For Treatment of Bacterial Vaginosis*. J Fac Med Baghdad 2010; 52: 405-8.
21. Krasnopolsky VN, Prilepskaya VN, Polatti F, et coll. *Efficacy of vitamin C vaginal tablets as prophylaxis for recurrent bacterial vaginosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial*. J Clin Med Res. 2013; 5(4): 309-15. Epub 2013/07/19.
22. Reichman O, Akins R, Sobel JD. *Boric acid addition to suppressive antimicrobial therapy for recurrent bacterial vaginosis*. Sex Transm Dis. 2009; 36(11): 732-4. Epub 2009/08/26.
23. Zeron Mullins M, Trouton KM. *BASIC study: Is intravaginal boric acid non-inferior to metronidazole in symptomatic bacterial vaginosis? Study protocol for a randomized controlled trial*. Trials. 2015; 16: 315. Epub 2015/07/27.
24. VagiSense : Paladin; 2013 [Cité le 3 octobre 2017.] http://vagisense.ca/documents/PALADIN_VagiSense_Insert-EN.pdf
25. Eschenbach DA, Patton DL, Hooton TM, et coll. *Effects of vaginal intercourse with and without a condom on vaginal flora and vaginal epithelium*. J Infect Dis. 2001; 183(6): 913-8. Epub 2001/03/10.

26. Fethers KA, Fairley CK, Hocking JS, et coll. Sexual risk factors and bacterial vaginosis: A systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2008; 47(11): 1426-35. Epub 2008/10/25.
27. Section 4-8 : Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement – Prise en charge et traitement de syndromes spécifiques – Pertes vaginales : 2013 [Cité le 10 octobre 2017.] <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies-infectieuses/sante-sexuelle-infections-transmissibles-sexuellement/lignes-directrices-canadiennes/infections-transmissibles-sexuellement/lignes-directrices-canadiennes-infections-transmissibles-sexuellement-26.html>



eCortex^{ca}

Répondez à ces questions en vous rendant sur eCortex.

Date limite : 9 avril 2019. Donne 4 UFC.

2. Concernant la vaginose bactérienne, lequel des énoncés suivants est faux ?

- A. Un pH vaginal de 4 à 4,5 est considéré comme normal chez les femmes en âge de procréer.
- B. Les lactobacilles représentent 90 % de la flore vaginale.
- C. Les lactobacilles produisent l'acide lactique par la conversion du collagène en acide lactique.
- D. Un pH vaginal supérieur à 4,5 peut être un signe de vaginose bactérienne ou de trichomonase vaginalis.
- E. Le pH acide du vagin prévient habituellement la croissance des bactéries anaérobies pathogènes.

3. Concernant les produits en vente libre mentionnés dans l'article, lequel des énoncés suivants est vrai ?

- A. Le Vagisense^{MD} est un test de détection des infections vaginales avec une haute spécificité.
- B. Le Prevegyn^{MD} permet une réduction significative des récurrences de vaginose bactérienne après trois mois d'utilisation à raison d'un comprimé intravaginal six jours par mois.
- C. La SOGC recommande actuellement l'utilisation de gel d'acide lactique pour la prévention de la récurrence de la VB.
- D. Les probiotiques intravaginaux ne colonisent pas nécessairement la flore vaginale de manière efficace.
- E. Des capsules d'acide borique intravaginales sont en vente libre dans les pharmacies au Québec.

Texte rédigé par **Charlotte Pelchat-White**, Pharm. D., Pharmacie Jean-Pierre Bois et François Dupuis, Mascouche, et **Philippe De Grandpré**, B. Pharm., Pharmacie Chantale Gaboury et Marie-Ève Gélinas, Berthierville.

Révision : Aline Boulanger, MD, FRCPC, MPH. Clinique de la douleur du CHUM.

Conflits d'intérêts : Philippe De Grandpré a été conférencier pour Purdue Pharma. Aline Boulanger a été conférencière et membre de comité avisier pour Purdue Pharma, conférencière pour Tilray et membre de comité avisier pour Paladin. Charlotte Pelchat-White ne déclare aucun conflit d'intérêts lié à la rédaction de cet article.

Texte original soumis le 8 janvier 2018.

Texte final remis le 1^{er} février 2018.

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

Responsable de cette chronique :

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

La douleur : la comprendre pour mieux la soulager

Introduction

Les personnes qui éprouvent de la douleur, chronique ou aiguë, comptent pour une grande partie de nos patients. Un adulte canadien sur cinq souffre de douleur chronique et cette prévalence augmente avec l'âge¹. L'arsenal thérapeutique pour le traitement de la douleur ne cesse de s'élargir. Il est donc primordial que le pharmacien soit bien outillé en matière de gestion de la douleur. Cet article se veut un survol de la neurophysiologie de la douleur ainsi que de la pharmacothérapie. Ces deux aspects seront traités en relation l'un avec l'autre, puisqu'il est essentiel de comprendre la neurophysiologie pour faire des choix plus éclairés en matière de pharmacothérapie. Les douleurs cancéreuses et les populations spéciales ne seront pas abordées.

QUESTIONS DE



Objectifs d'apprentissage

1. Décrire la physiopathologie de la douleur et les mécanismes d'action de ses traitements.
2. Conseiller sur les traitements des différents types de douleurs.
3. Assurer le suivi des traitements pharmacologiques de la douleur.



Cas clinique 1/3

Mme SB, une patiente de 56 ans, vous consulte à propos d'une douleur non soulagée. Elle a eu un zona sur le côté gauche du thorax il y a quatre mois et, depuis ce temps, rien ne la soulage. Elle a tenté la prégabaline à 75 mg par voie orale BID pendant 1 semaine, mais elle l'a cessée en raison d'étourdissements. Depuis lors, elle prend de l'amitriptyline 10 mg par voie orale HS, sans soulagement. Elle a tenté une augmentation à 25 mg HS, mais elle a dû revenir à 10 mg en raison d'une xérostomie non tolérable. Elle décrit sa douleur comme des engourdissements et une sensation de brûlure. La douleur est actuellement de 5 sur 10. Au dossier, en plus de l'amitriptyline, elle prend de l'escitalopram 20 mg par voie orale une fois par jour depuis deux ans pour l'anxiété, qui est bien contrôlée. Elle aimerait avoir vos recommandations.

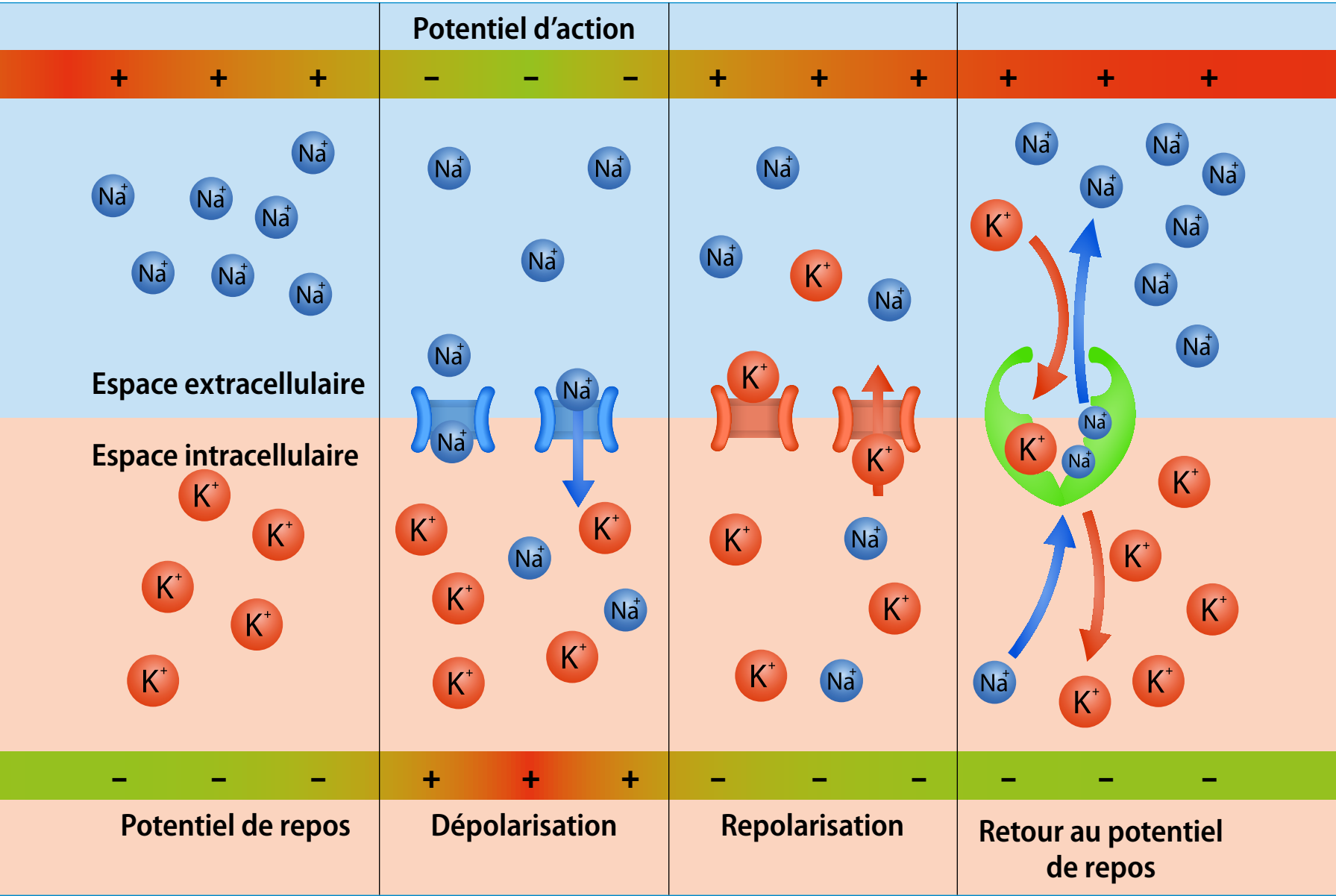
Généralités sur la neurophysiologie de la douleur

Tout d'abord, il faut différencier le concept de douleur de celui de nociception. La nociception réfère au processus neurophysiologique par lequel des stimuli potentiellement dangereux sont perçus et envoyés sous forme d'influx nerveux vers le système nerveux central (SNC). La douleur est, quant à elle, l'interprétation de ces stimuli nociceptifs. Le trajet de l'influx nociceptif s'effectue en quatre étapes : la transduction, la transmission, la perception et la modulation². Tandis que les trois premières étapes se produisent à des niveaux spécifiques du SNC, la modulation se produit à tous les niveaux, et ce, simultanément avec les autres étapes. Le trajet n'est donc pas linéaire.

Transduction

La transduction est la création de l'influx nerveux. Les récepteurs nociceptifs et les fibres nociceptives, qu'ils soient à la surface de la peau, au niveau musculaire, articulaire ou viscéral, répondent à des stimuli nociceptifs (stimuli entre autres mécaniques, thermiques ou chimiques susceptibles de menacer l'intégrité de l'organisme). C'est la dépolarisation des fibres qui déclenche le potentiel d'action et, donc, la transmission de l'influx. Lorsqu'ils ne sont pas stimulés, les récepteurs sont dits « polarisés » (au repos, les neurones sensitifs spécifiques à la nociception ont un potentiel de membrane d'environ -70mV). L'activation (ouverture) des canaux sodiques permet un influx de Na⁺ qui, lorsque suffisamment fort, permet la dépolarisation et l'atteinte du seuil de déclenchement d'un potentiel d'action (-55mV). Cela mène à la transmission de l'influx nerveux² (figure 1).

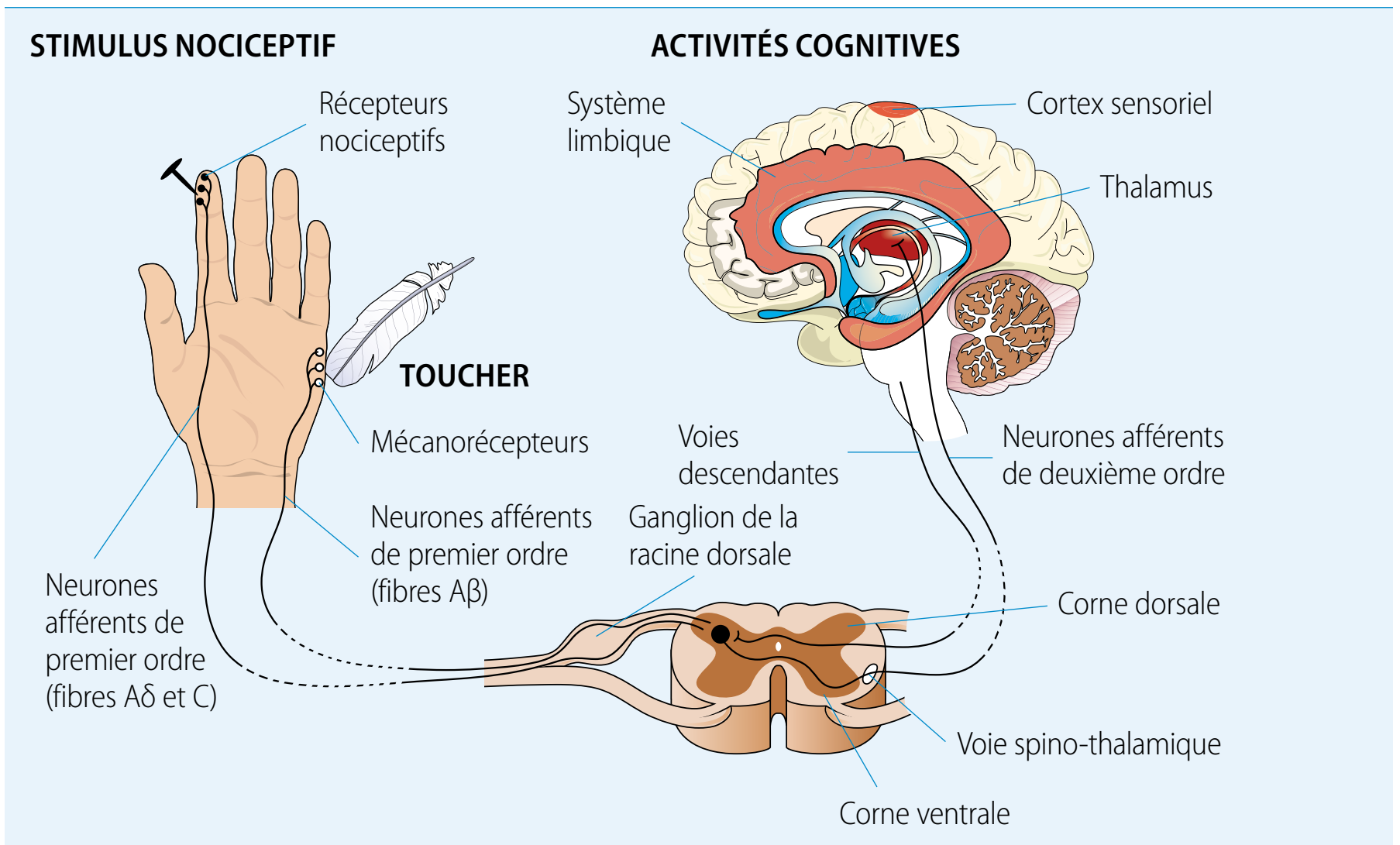
Deux types de fibres nerveuses au niveau cutané permettent de transmettre des influx nociceptifs. Il s'agit des fibres A δ et des fibres C. Les fibres A δ sont des axones



myélinisés de petit diamètre, permettant une transmission rapide de l'influx. Les fibres C sont non myélinisées, donc, elles conduisent l'influx plus lentement. La différence quant à la vitesse de conduction de ces fibres fait en sorte que nous ressentons la douleur en deux temps. La sensation de douleur liée aux fibres Aδ est rapide et s'apparente à une piqûre, c'est la première douleur. Elle enclenche le réflexe de retrait. La douleur liée aux fibres C ressemble à une sensation diffuse de brûlure, survient plus tardivement et est nommée « deuxième douleur »². En plus des fibres Aδ et C, il existe un troisième type de fibres, les fibres Aβ, qui transmettent de l'information non nociceptive, par exemple le toucher. Dans certaines affections douloureuses chroniques, les fibres Aβ peuvent transmettre des influx douloureux³. Cela sera discuté plus loin.

Transmission

Une fois l'influx nerveux créé, celui-ci doit être transmis pour atteindre (ou non) la conscience. Afin de simplifier la compréhension, nous schématisons ce trajet



complexe par une succession de trois neurones : neurone de premier, deuxième et troisième ordres (**figure II**).

Les neurones de premier ordre conduisent l'information des récepteurs nociceptifs de la périphérie jusqu'à la moelle épinière, où ils font synapse avec le neurone de deuxième ordre. Le neurone de deuxième ordre s'étend de la corne dorsale de la moelle épinière jusqu'au thalamus, où il fait synapse avec le neurone de troisième ordre. Le neurone de troisième ordre transmet alors l'information aux centres supérieurs du cerveau, qui est alors perçue comme une douleur².

Perception

La douleur est perçue dans le cortex cérébral. Deux principales composantes sont perçues : la composante sensori-discriminative (nature, intensité, durée et localisation de la douleur) et la composante motivo-affective (aspect désagréable de la douleur)². La composante sensori-discriminative est perçue principalement au niveau des cortex somato-sensoriels (primaire et secondaire), tandis que la composante motivo-affective est davantage liée au cortex cingulé antérieur et à l'insula².

Autrefois, on croyait que la nociception était essentielle à la perception de la douleur. Plus récemment, on a établi que la douleur comporte quatre composantes, soit la composante nociceptive, sensori-discriminative, motivo-affective et cognitivo-comportementale (comportements associés à la douleur), et que celles-ci peuvent exister indépendamment les unes des autres, ou simultanément². Cela signifie qu'il peut y avoir une perception sensori-discriminative de la douleur qui se traduit par une souffrance et par des comportements de douleur, et ce, en l'absence de nociception. Cela peut être le cas, par exemple, dans la douleur chronique, où la douleur persiste, alors que le stimulus nociceptif a cessé il y a longtemps. Les dernières théories sur la douleur chronique sont complexes, les lecteurs intéressés peuvent consulter l'article « Pain and the neuromatrix in the brain » de Melzack⁶.

Modulation

Nous avons vu que les neurones de premier, deuxième et troisième ordres transmettent l'information douloureuse au cerveau, qui est alors perçue comme une douleur. Bien que ce trajet semble simple, l'information nociceptive subit ce qu'on appelle une « modulation » à tous les niveaux du SNC. La modulation consiste en plusieurs mécanismes endogènes qui amplifient ou atténuent la réponse nociceptive.

Au niveau de la moelle épinière, ce serait l'effet des interneurones qui modulerait l'information douloureuse. Par exemple, la stimulation des fibres nerveuses non nociceptives ($A\beta$) permettrait de recruter des interneurones inhibiteurs au niveau de la moelle et « bloquerait » l'information nociceptive transmise par les fibres nociceptives $A\delta$ et C^2 . Si vous vous cognez le coude, le fait de frotter la région douloureuse atténuerait la douleur. Cela s'explique par l'activation des fibres $A\beta$ non nociceptives (stimulées par le frottement non douloureux) et, par conséquent, par l'inhibition des messages nociceptifs. Le massage léger et le TENS (stimulation nerveuse électrique transcutanée) en sont d'autres exemples.

Au niveau du tronc cérébral, ce sont les contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN) qui modulent la douleur. Selon le concept des CIDN, une stimulation douloureuse localisée permettrait de produire une inhibition de la douleur généralisée. Les CIDN sont situés dans la substance grise périacqueducale (SGPA) et le noyau raphé magnus (NRM). Ces deux régions seraient des voies descendantes sérotoninergiques et noradrénergiques, respectivement. La libération de ces neurotransmetteurs à la suite d'une stimulation nociceptive localisée (une douleur à un endroit autre que la région préalablement douloureuse) favoriserait une libération d'enképhalines au niveau de la moelle épinière, causant alors une analgésie². Des exemples d'application clinique des CIDN sont l'acupuncture, le TENS acupuncture

et le massage profond. Il est pertinent de s'intéresser aux CIDN, puisqu'ils expliquent en partie l'efficacité des antidépresseurs dans le traitement de la douleur (augmentation de la sérotonine et de la noradrénaline, ce qui potentialise ces voies descendantes)⁷.

Au niveau des centres supérieurs, plusieurs mécanismes modulent la douleur. C'est ainsi que l'effet placebo et l'hypnose peuvent produire une certaine analgésie². Par exemple, l'effet placebo repose en partie sur des aspects comportementaux (conditionnement) et cognitifs (attentes) pour réduire la douleur⁷.

Hyperalgésie primaire et secondaire

L'hyperalgésie est un phénomène par lequel un stimulus douloureux provoque une sensation de douleur exagérée. Il en existe deux types, soit l'hyperalgésie primaire (périphérique) et l'hyperalgésie secondaire (centrale). Tous deux contribuent à la chronicisation de la douleur.

Hyperalgésie primaire

L'inflammation joue un rôle clé dans l'hyperalgésie primaire. Alors que les stimuli mécaniques, thermiques ou chimiques peuvent déclencher la transmission de l'influx nociceptif, les neurotransmetteurs relâchés lors du processus inflammatoire peuvent également activer les nocicepteurs. Le potassium, l'histamine, la sérotonine et la bradykinine sont algogènes (stimuli pouvant déclencher une perception de douleur). Les deux dernières ainsi que les prostaglandines et les leucotriènes peuvent sensibiliser les fibres nerveuses². La sensibilisation des fibres nerveuses se caractérise par une augmentation de l'excitabilité membranaire⁸. Cette augmentation de la sensibilité membranaire est causée entre autres par une expression et une distribution altérées des canaux sodiques, ce qui diminue le seuil de dépolarisation des neurones et peut provoquer des décharges ectopiques⁹. Des stimuli douloureux provoquent alors une réponse exagérée et le seuil de douleur est abaissé (hyperalgésie)². Par exemple, si quelqu'un vous donne un coup de poing à l'épaule, la douleur sera plus forte si vous avez une tendinite dans cette région, car l'inflammation liée à cette tendinite sensibilise les nocicepteurs en périphérie. La zone douloureuse sera un peu plus large que la zone de la blessure, car il y a sensibilisation des neurones hors du site de la blessure en raison de l'inflammation. Une fois la tendinite guérie, la douleur s'estompe et disparaît. L'hyperalgésie primaire est un mécanisme protecteur qui évite davantage de dommages tissulaires³. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), en diminuant la production des prostaglandines par l'inhibition des cyclo-oxygénases (COX), diminuent la sensibilisation des nocicepteurs². Les médicaments modulant les canaux sodiques (certains antiépileptiques, les antidépresseurs tricycliques et les anesthésiques locaux)

peuvent aider à diminuer les décharges ectopiques associées aux douleurs neuropathiques⁹.

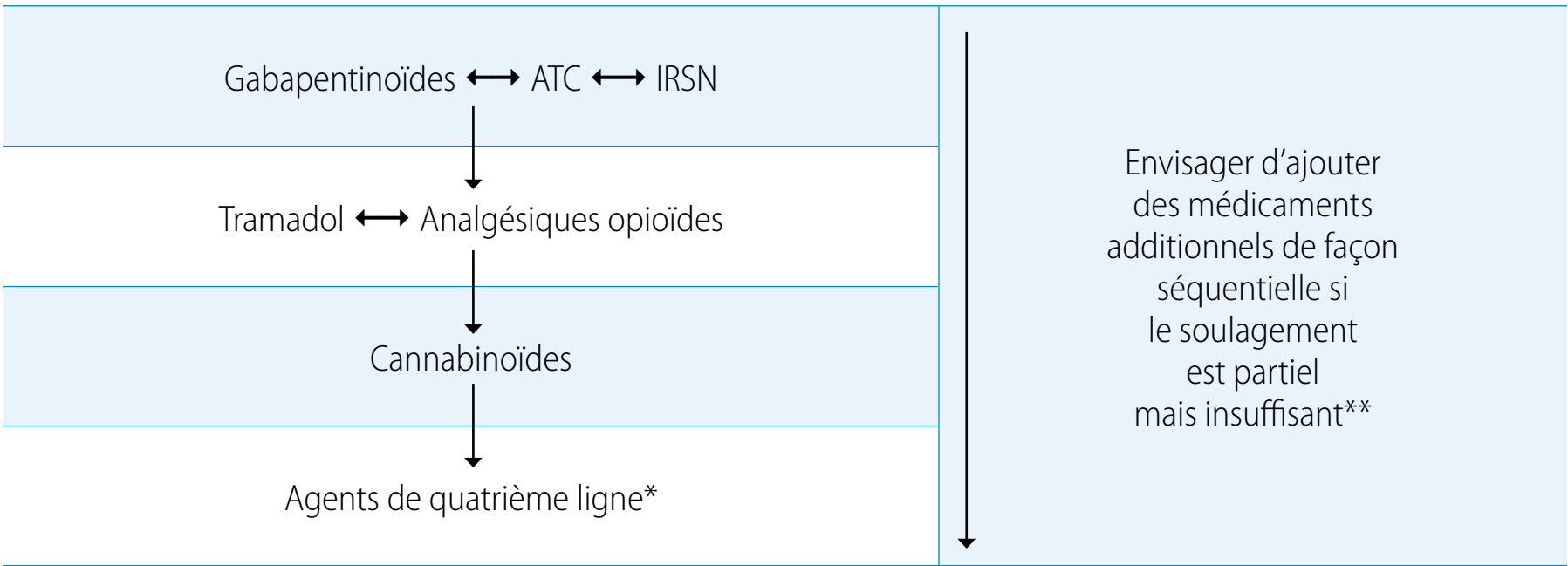
Hyperalgésie secondaire

L'hyperalgésie secondaire, aussi nommée « sensibilisation centrale », provoque de l'hyperalgésie et une allodynie (douleur causée par une stimulation qui, habituellement, n'est pas douloureuse) non localisée et persistante, même lorsque le stimulus nociceptif cesse. Ce phénomène est causé par de multiples mécanismes regroupés en deux étapes principales³.

D'abord, à la suite des stimulations persistantes des fibres nociceptives, il se produit une phase de changement des propriétés des récepteurs au glutamate et des canaux ioniques. La relâche excessive de glutamate et de substance P par les nocicepteurs, causée par la stimulation constante, permet de déloger l'ion Mg^{++} du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) qui bloque en temps normal le canal lié au récepteur NMDA. Cela permet au glutamate de se lier au canal et de causer un influx de calcium, activant plusieurs voies intracellulaires³.

Par la suite, la synthèse de nouvelles protéines dans la phase de transcription est responsable de la sensibilisation à long terme observée dans la douleur neuropathique. Ce phénomène pourrait également être en cause chez les patients atteints de douleur nociplastique tels la fibromyalgie et le syndrome du côlon irritable. La douleur nociplastique sera abordée dans la section du traitement pharmacologique.³ L'hyperalgésie secondaire est caractérisée par une amplification de la transmission dans les circuits nociceptifs en raison d'une augmentation de l'excitabilité membranaire des neurones, de l'efficacité synaptique ou d'une réduction des mécanismes inhibiteurs. L'augmentation de l'efficacité synaptique peut s'expliquer par la transmission d'influx nociceptifs par les fibres habituellement non nociceptives, $A\beta$ (perte de discrimination entre les stimuli nociceptifs et sensoriels.) Il y a donc augmentation des influx afférents à la corne dorsale de la moelle. Également, les neurones somato-sensoriels de la moelle (neurones de deuxième ordre) subissent un élargissement de leur champ récepteur. Des influx afférents, qui seraient normalement dans le périmètre du champ récepteur et ne contribueraient pas à la création de potentiels d'action, sont alors captés et créent ces potentiels d'action. Il s'agit d'un exemple intéressant de la plasticité du système nerveux central : les neurones ne sont pas des fils électriques passifs, mais bien des fils actifs qui peuvent changer³. Cette hypersensibilité à la douleur peut se manifester dans des tissus non atteints par l'inflammation : la douleur n'est plus couplée à la nociception et peut persister sans

III Algorithme de traitement pharmacologique des douleurs neuropathiques¹¹



* Lidocaïne topique (deuxième ligne en neuropathie postherpétique), méthadone, lamotrigine, lacosamide, tapentadol, toxine botulique.
 ** Peu d'études randomisées contrôlées pour soutenir les thérapies combinées.
 ATC : antidépresseur tricyclique; IRSN : inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline

stimulus nociceptif. La cible du traitement de ce type de douleur doit alors être le SNC et non la périphérie³.

Approche pharmacologique

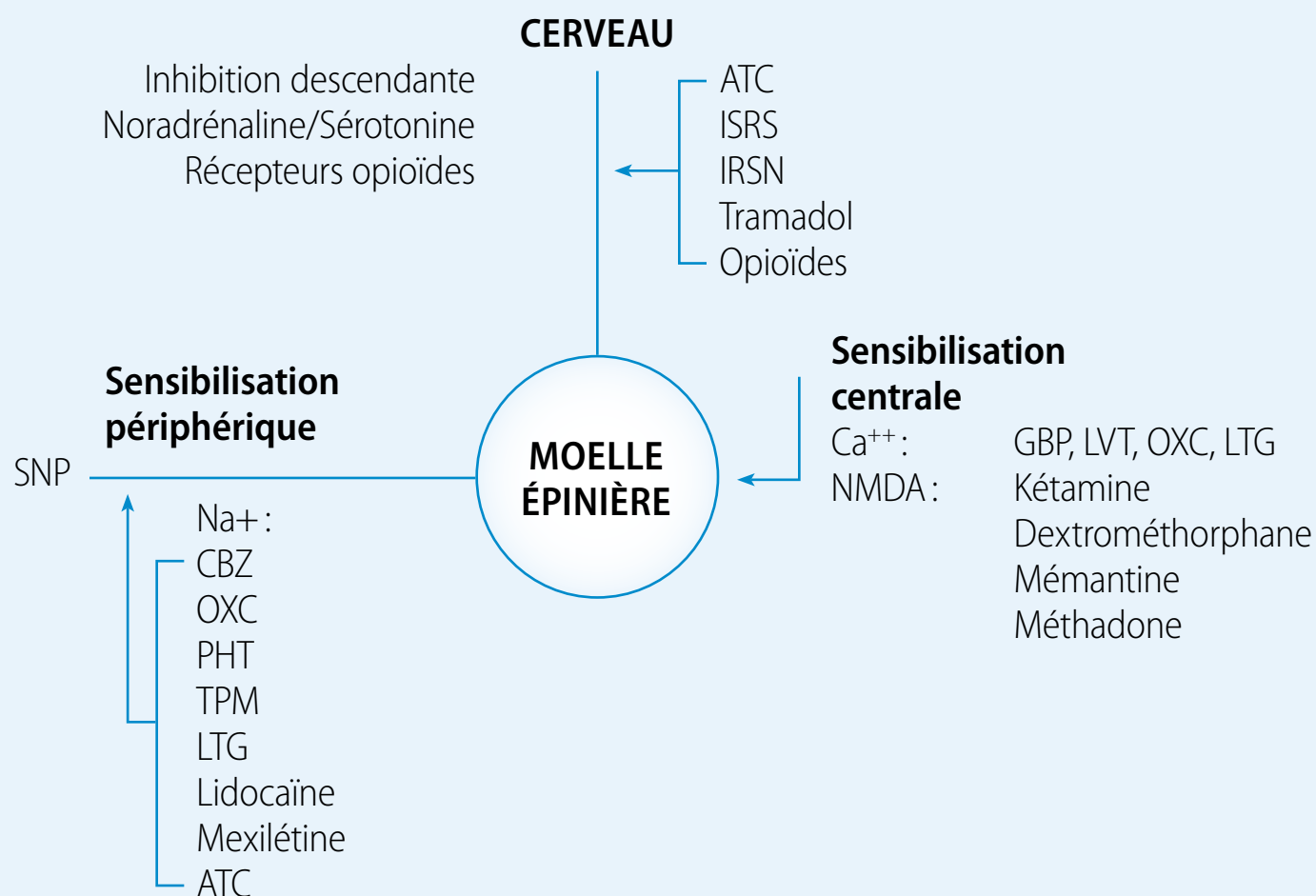
Les traitements pharmacologiques varient selon le type de douleur. Les généralités de traitement pour les douleurs de types nociceptif, neuropathique et nociplastique seront ici abordées. Ensuite, les différentes classes pharmacologiques seront décrites.

Afin de recommander un traitement de la douleur approprié, une évaluation adéquate de celle-ci est nécessaire. Bien que cette évaluation soit un sujet vaste et qu'il ne s'agisse pas de l'objet de cet article, quelques notions peuvent favoriser une collecte de données utile.

D'abord, pour cerner les informations de base, l'algorithme PQRST peut être utilisé².

- **P** : Provoquer/pallier : Qu'est-ce qui empire la douleur et qu'est-ce qui la soulage ?
- **Q** : Qualité : Quelles sont les sensations associées à la douleur ? (Plusieurs questionnaires peuvent être utilisés pour décrire la douleur, par exemple le McGill Pain Questionnaire ou des questionnaires plus spécifiques comme le DN4, qui sera discuté plus loin.)
- **R** : Région/irradiation : Quelles sont les zones douloureuses ?

IV Stratification mécanistique des agents pharmacologiques⁹



SNP = Système nerveux périphérique; CBZ = Carbamazépine; OXC = Oxcarbazépine; PHT = Phénytoïne; TPM = Topiramate; LTG = Lamotrigine; ATC = Antidépresseurs tricycliques; ISRS = Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine; IRSN = Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline; GBP = Gabapentine; LVT = Lévétiracétam; NMDA = N-méthyl-D-aspartate

- **S : Sévérité (gravité)/Signes et symptômes** : Évaluer l'intensité de la douleur et ses symptômes associés (par exemple, avec l'échelle visuelle analogue ou le Brief Pain Inventory).
- **T : Temps** : Depuis quand la douleur est-elle présente ?

Il est également important de faire l'historique des diagnostics, des traitements et des médicaments tentés ainsi que de leur impact sur la douleur². L'impact de la douleur sur la capacité physique, l'humeur et le sommeil ne sont pas à négliger.

Douleur aiguë nociceptive

La douleur aiguë est généralement de courte durée et sa cause est connue. Elle est habituellement de nature nociceptive et peut survenir à la suite d'une chirurgie, d'un trauma, d'une pathologie aiguë ou autre procédure médicale⁵. Les douleurs aiguës nociceptives sont généralement traitées par l'acétaminophène, les AINS oraux ou topiques ou, lorsque la douleur est modérée à sévère, par des opioïdes⁵.

Douleur neuropathique

La douleur neuropathique peut se présenter de diverses façons et résulte d'un dommage ou d'une pathologie du système nerveux¹⁰. Elle peut être accompagnée d'allodynie (douleur ressentie suite à un stimulus non douloureux) et d'hyperalgésie (perception accrue d'un stimulus douloureux) et d'hyperesthésie (sensibilité exagérée à un stimulus)^{11,12}. Le questionnaire DN4 peut orienter vers un diagnostic de douleur neuropathique. Le questionnaire évalue entre autres la présence ou l'absence des caractéristiques de la douleur neuropathique : sensation de brûlure, sensation de froid douloureux, présence de décharges électriques, d'engourdissements, de démangeaisons, de picotements et de fourmillements. Une douleur neuropathique est soupçonnée lorsque le score obtenu est plus grand ou égal à quatre¹². Contrairement à la douleur nociceptive, la douleur neuropathique ne confère aucune utilité biologique⁹. Il est primordial de discuter des attentes quant au soulagement de la douleur avec le patient. Bien que nous visons toujours le meilleur soulagement possible, avec la douleur neuropathique, une réduction de la douleur d'environ 30 % est habituellement réalisable^{13,14}. La sensibilisation périphérique et centrale joue un rôle important dans son développement⁹. Puisque ces phénomènes sont médiés respectivement par les canaux sodiques en périphérie et les canaux calciques et récepteurs à NMDA au niveau central, choisir des agents agissant à ces niveaux est logique (antidépresseurs tricycliques [ATC] et anesthésiques topiques pour les canaux sodiques et surtout gabapentinoïdes pour les canaux calciques)⁹. Un dysfonctionnement des systèmes inhibiteurs (CIDN) peut également être en cause, le choix d'un traitement agissant sur cet aspect (inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN], ATC) est recommandé en première ligne^{13,14}. La Société canadienne de la douleur a émis des recommandations quant au traitement des douleurs neuropathiques, résumées à la **figure III**¹¹. La **figure IV** représente une stratification mécanistique des agents pharmacologiques⁹. Cela est utile pour visualiser l'effet des différents agents pharmacologiques sur les différentes voies de la douleur⁹. Bien que la combinaison d'agents ait fait l'objet de peu d'études, il est logique de combiner des agents ayant des mécanismes d'action différents.

Douleur nociplastique

La douleur nociplastique est une douleur produite par une perception anormale (nociception altérée). Elle se manifeste en l'absence de preuve claire d'un dommage tissulaire nociceptif ou neurologique¹⁵. Il a été démontré qu'elle contribue à plusieurs pathologies douloureuses, entre autres la fibromyalgie, le syndrome régional douloureux complexe et divers syndromes d'hypersensibilité viscérale, tels que le syndrome du

V Classification des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) selon leur sélectivité et leur risque gastro-intestinal et cardiovasculaire*

AINS	Sélectivité pour la COX-2 (<i>in vitro</i>)	Risque gastro-intestinal	Risque cardiovasculaire
Célécoxib	Élevée	Faible	Modéré à élevé
Diclofénac	Élevée	Modéré	Élevé
Diflunisal	Modérée	Modéré	Données non disponibles
Étodolac	Élevée	Faible	Modéré
Flurbiprofène	Faible	Élevé	Données non disponibles
Ibuprofène	Modérée	Faible	Modéré à élevé
Indométhacine	Faible	Modéré à élevé	Modéré
Kétoprofène	Faible	Modéré	Données non disponibles
Kétorolac	Faible	Élevé	Données non disponibles
Acide méfénamique	Élevée	Faible à modéré	Données non disponibles
Méloxicam	Élevée	Faible	Modéré
Nabumétone	Modéré	Faible	Données non disponibles
Naproxène	Faible	Modéré	Faible à modéré
Piroxicam	Modéré	Élevé	Faible
Sulindac	Modéré	Modéré	Données non disponibles

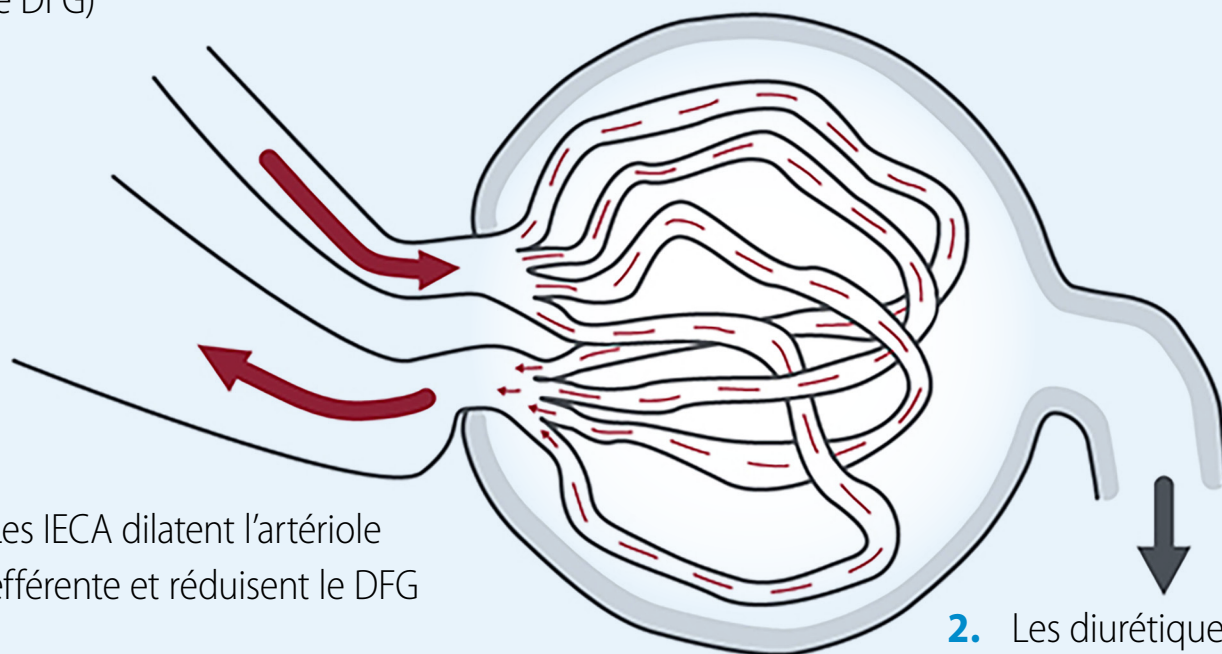
* Adapté de Melanie Cupp, et coll. *Clinical resource, Managing NSAID risks*. Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter. Janvier 2017.

côlon irritable¹⁶. Il n'y a pas de critères diagnostiques précis pour la douleur nociplastique. La présence d'allodynie tactile dynamique (douleur causée par un léger frôlement sur la peau) et d'hyperalgésie secondaire à la pression, ainsi que le maintien de la sensibilité à la suite d'une stimulation peuvent suggérer une douleur centralisée. Une réduction du seuil de la douleur, un agrandissement de la zone sensible, la persistance de la douleur sans stimulus douloureux et une réponse exagérée à un stimulus nociceptif peuvent tous être des signes de douleur nociplastique. Cependant, ces caractéristiques peuvent également être présentes dans la sensibilisation périphérique. Une sensibilité à la douleur à un endroit exempt de pathologie démontrée et l'allodynie peuvent indiquer davantage une sensibilisation centrale que périphérique¹⁶. Tel que mentionné plus haut, la sensibilisation centrale est entre autres causée par un dérèglement des canaux calciques

VI Effets du « triple whammy » sur le glomérule³⁰

3. Les AINS causent une vasoconstriction de l'artériole afférente et réduisent le DFG)

1. Les IECA dilatent l'artériole efférente et réduisent le DFG



2. Les diurétiques diminuent le volume plasmatique et le DFG

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens; DFG : débit de filtration glomérulaire; IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

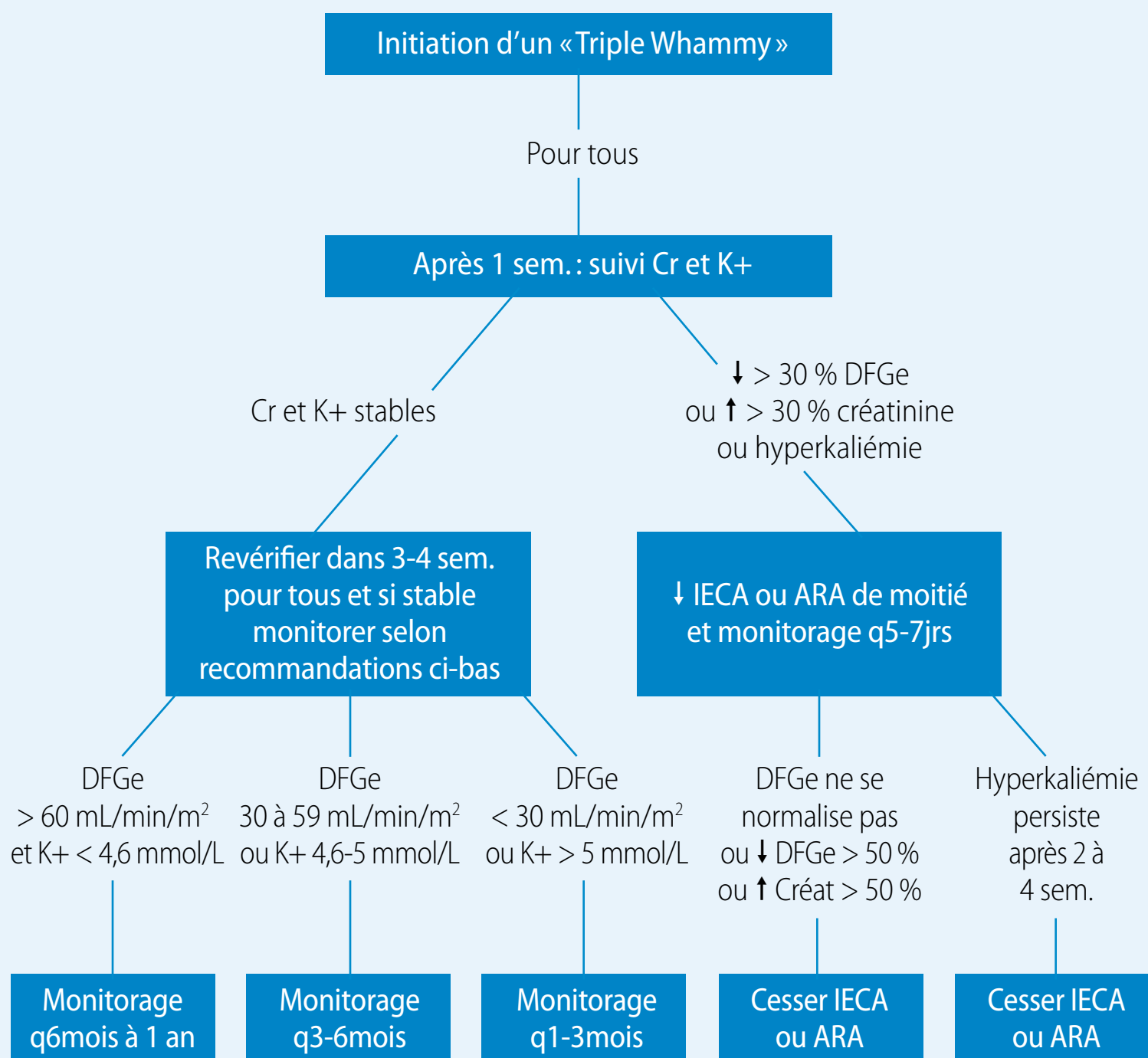
et des récepteurs NMDA, d'où l'intérêt d'agir sur ces cibles (gabapentinoïdes et certains antiépileptiques pour les canaux calciques, kétamine ou méthadone pour l'antagonisme des récepteurs NMDA).

Traitements pharmacologiques

Acétaminophène

Le mécanisme d'action de l'acétaminophène demeure inconnu à ce jour. Plusieurs hypothèses ont été émises. L'une d'entre elles est que l'acétaminophène potentialiserait la voie descendante sérotoninergique et diminuerait ainsi la perception de la douleur⁷. Certains chercheurs ont démontré qu'un métabolite de l'acétaminophène, nommé AM404, agirait potentiellement en activant indirectement les récepteurs cannabinoïdes CB1, ce qui potentialiserait également la voie inhibitrice descendante¹⁷. Une autre hypothèse porterait sur l'inhibition de la COX qui réduirait la synthèse des prostaglandines¹⁸.

L'acétaminophène, lorsqu'utilisé en combinaison avec des opioïdes, permet de réduire de 20 % leur consommation⁷. L'acétaminophène est efficace en douleur postopératoire. Selon une revue Cochrane, son utilisation à doses standards réduirait



ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II; Cr : créatinine sérique; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; K⁺ : potassium sérique

la douleur postopératoire de 50 % chez environ la moitié des patients, et ce, durant quatre à six heures, comparativement à 20 % chez les patients sous placebo¹⁹. L'acétaminophène serait également efficace en traitement de la migraine légère à modérée²⁰. Cependant, son utilité pour d'autres indications est controversée. Il a été démontré que l'acétaminophène était inefficace pour le traitement de la douleur lombaire (durée du traitement jusqu'à 12 semaines), et son efficacité serait minimale en ostéoarthrite^{18,21}. Il est donc important de ne pas se limiter à cet analgésique s'il n'y a pas de bénéfice clinique pour le patient.

	Contre-indications*	Précautions*	Surveillance de la thérapie
Acétaminophène⁷		Patients dénutris; alcoolisme chronique ou cirrhose; hépatite C; VIH; fumeur; faible poids; prise d'inducteurs du 2E1 ou 1A2	S'assurer que la dose maximale est respectée
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)^{7,25}	Risque hémorragique (trouble de l'hémostase ou hémorragie à haut risque); ulcère gastro-duodéal; gastrite récente ou évolutive; insuffisance cardiaque NYHA 3-4 ou fraction d'éjection < 30 %; maladie cardiaque ou vasculaire cérébrale; Clcr < 30 mL/min; K+ > 5,5 mmol/L; HTA mal contrôlée; antécédent de précipitation de l'asthme, d'urticaire ou de rhinite par des AINS	Prise concomitante d'IECA ou de diurétique; insuffisance rénale (ajustement nécessaire); grossesse (contre-indication au troisième trimestre)	Évaluation des facteurs de risque (gastro-intestinal, cardiovasculaire et rénal)
AINS topiques⁴²	Antécédent de précipitation de l'asthme, d'urticaire ou de rhinite par des AINS; troisième trimestre de grossesse	Antécédent d'ulcère peptique sans prise d'IPP	S'assurer que le patient respecte la quantité à appliquer et la fréquence d'application
Gabapentinoïdes^{13,14,43}		Antécédent d'œdème angioneurotique; insuffisance rénale (ajustement nécessaire); insuffisance cardiaque congestive	Augmentation des doses toutes les semaines selon efficacité et tolérance; juger de l'efficacité après 3 à 4 semaines de traitement
Antidépresseurs tricycliques^{13,14}	Bloc de branche gauche; intervalle QTc prolongé; insuffisance cardiaque; infarctus récent; maladie ischémique modérée ou grave; glaucome à angle fermé		Augmentation des doses tous les 3 à 7 jours jusqu'à soulagement/tolérance
Inhibiteurs du re-captage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)^{13,14}	Prise d'un IMAO; insuffisance hépatique (duloxétine)	Insuffisance rénale (ajustement)	Un délai de 4 à 6 semaines est recommandé pour juger de l'efficacité du traitement.
Cannabinoïdes⁷	Insuffisance hépatique sévère; insuffisance rénale sévère; cardiopathie ischémique; arythmie; HTA mal contrôlée; insuffisance cardiaque grave; antécédent de schizophrénie ou autre trouble psychotique; < 18 ans; femmes enceintes		Variation anxiété/humeur; somnolence, vertige; variation de la TA et FC; hypotension orthostatique; comportements compulsifs (dépendance chez 1/10); évaluer l'efficacité après 2 semaines
Lidocaïne topique^{13,14}	Peau lésée ou enflammée (augmentation de l'absorption)		S'assurer que le patient respecte la surface d'application maximale ainsi que le nombre d'applications par jour. L'effet devrait être relativement immédiat
Kétamine⁴¹	Situation où une augmentation de la pression artérielle serait risquée	Antécédent de désordre psychiatrique; épilepsie; glaucome; hypertension; insuffisance cardiaque; maladie cardiaque ischémique; ACV; porphyrie aiguë intermittente; hyperthyroïdie; insuffisance hépatique sévère; pression intracrânienne augmentée; prise concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs du CYP3A4 ou de ticlodipine	Suivi de la toxicité des opioïdes, s'il y a lieu; suivi de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque; suivi des effets sur le SNC (illusions, hallucinations, jugement altéré, etc.)

AVC : accident vasculaire cérébral; Clcr : clairance à la créatinine; FC : fréquence cardiaque; HTA : hypertension artérielle; IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; IMAO : inhibiteur de la monoamine oxydase; IPP : inhibiteur de la pompe à protons; SNC : système nerveux central; TA : tension artérielle

* Autres que allergie ou hypersensibilité au produit

Acétaminophène⁷ :

- Respecter la dose maximale de 4000 mg par jour, éviter les sources concomitantes d'acétaminophène.
- Les patients de faible poids (< 60 kg), atteints d'insuffisance hépatique, d'alcoolisme chronique, malnutris ou déshydratés devraient respecter une dose journalière maximale de 3 grammes.
- La voie intrarectale est plus lente et imprévisible; il vaut donc mieux favoriser la prise orale, lorsque c'est possible.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)⁷ :

- Ne pas combiner deux AINS.
- Surveiller la TA si patient hypertendu (augmentation de la tension artérielle systolique en moyenne de moins de 5 mmHg).
- Importance de la prise d'un protecteur gastrique si facteurs de risque.

AINS topiques⁴² :

- Ne pas utiliser plus fréquemment que recommandé.
- Ne pas utiliser des AINS oraux en concomitance.
- Ne pas couvrir d'un pansement occlusif.
- Ne pas appliquer sur une peau lésée ou atteinte d'eczéma.
- Utiliser la carte de dosage fournie avec le tube (pour diclofénac en gel topique).
 - 1,16 % : Utiliser 2 à 4 grammes sur une région de 400-800 cm² (1g = 2 cm) trois à quatre fois par jour.
 - 2,32 % : Utiliser 2 grammes deux fois par jour (utiliser la carte de dosage jusqu'à la ligne de 2 grammes).

Gabapentinoïdes^{7,43} :

- Étourdissements et somnolence possibles en début de traitement. Ne pas conduire avant de déterminer l'effet du médicament sur soi. (Effet amplifié par l'alcool et prise concomitante d'autres médicaments causant de la somnolence).
- Consulter si symptômes d'œdème angioneurotique (enflure du visage, de la bouche et du cou), si idées suicidaires, si trouble de la vision.
- Début d'action en 1 à 2 semaines.

Antidépresseurs tricycliques^{7,13,14} :

- Somnolence, baisse de la vigilance et étourdissements possibles, donc prise au coucher.
- L'effet sur la douleur peut prendre 2 à 3 semaines avant de se manifester.

Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)^{13,14} :

- L'effet sur la douleur peut prendre jusqu'à 4 à 6 semaines avant de se manifester.
- Ne pas arrêter le traitement subitement.

Cannabinoïdes⁷ :

- Début d'action en 2 semaines environ (cependant, effet sur le sommeil très rapide).
- Des changements de l'humeur sont possibles et il est important d'en aviser votre médecin ou votre pharmacien si cela survient.
- Chez les patients ayant une tension artérielle élevée, il est recommandé de suivre la tension artérielle et la fréquence cardiaque, car les cannabinoïdes peuvent causer une hypotension et une augmentation de la fréquence cardiaque.

Lidocaïne topique^{13,14} :

- Appliquer au maximum sur une surface grande comme la moitié d'une feuille de papier 8 ½ x 11 pouces (pour la concentration de 10 %).
- Ne pas excéder 3 à 4 applications par jour.
- Éviter l'application si la peau est lésée.

Kétamine⁴¹ :

- Éviter la consommation de pamplemousse ou de son jus.
- La prise d'une benzodiazépine (lorazépam, diazépam ou autre) ou d'halopéridol évite ce qu'on appelle « l'effet de dissociation » (se sentir à l'extérieur de soi-même).
- Ne pas cesser ce médicament abruptement.
- Généralement les patients prenant des opioïdes devront en diminuer la dose lorsque la kétamine fera effet. Les patients devraient être avisés de communiquer avec leur médecin ou pharmacien s'ils se sentent fatigués, étourdis ou nauséux afin d'envisager une diminution de la dose d'opioïdes.
- Certains patients peuvent avoir des cauchemars, sentir que leur attention ou jugement diminue, avoir des illusions ou des hallucinations.
- Chez les patients ayant une tension artérielle élevée, il est recommandé de suivre la tension artérielle et la fréquence cardiaque, car la kétamine peut augmenter ces paramètres.



Cas clinique 2/3

Mme SB présente les symptômes typiques d'une douleur neuropathique. Étant donné son profil médicamenteux et son âge, plusieurs options sont possibles pour soulager sa douleur. Sa dose d'amitriptyline est trop faible pour la soulager. Puisqu'elle ne tolère pas une dose plus élevée, on pourrait tenter la prise d'un antidépresseur tricyclique ayant moins d'effets anticholinergiques, à dose plus élevée, par exemple la nortriptyline. Selon les préférences de la patiente, on pourrait aussi faire un essai avec la lidocaïne 10 % en crème. Le remplacement de l'escitalopram par un IRSN pourrait être effectué. Cependant, puisque l'anxiété de la patiente est bien contrôlée actuellement, d'autres options pourraient être essayées en premier lieu. À la suite d'une discussion, cette dernière dit vouloir opter pour un traitement topique, car elle a peur des effets indésirables des autres pilules et il se trouve que son assurance privée couvre la crème. Vous envoyez une opinion à son médecin pour ajouter la lidocaïne 10 % en crème.

Risques

Il est bien connu que l'acétaminophène confère des risques au niveau hépatique lorsqu'utilisé à des doses trop élevées ou chez des populations à risque. La toxicité hépatique est causée par le NAPQI, un métabolite de l'acétaminophène. Ce dernier est habituellement détoxifié par le glutathion. Un faible taux de glutathion, par exemple chez les patients dénutris, alcooliques chroniques, cirrhotiques ou atteints d'hépatite C ou de VIH, peut donc entraîner une toxicité de l'acétaminophène. Il est recommandé de ne pas dépasser une dose quotidienne de 3 grammes chez ces populations ainsi que chez les patients gériatriques, car la clairance hépatique diminue avec l'âge⁷. L'induction des CYP1A2 et 2E1 par la fumée de cigarette, l'isoniazide ou certains anticonvulsivants (barbituriques, carbamazépine et phénytoïne) augmenterait la conversion de l'acétaminophène en NAPQI et pourrait donc augmenter le risque d'hépatotoxicité⁷. La prudence est donc de mise dans ces situations.

En 2016, une revue d'études observationnelles a suggéré qu'il y aurait une relation dose-réponse quant à la prise d'acétaminophène et à la mortalité, aux événements cardiovasculaires, aux événements gastro-intestinaux et aux événements rénaux dans la population adulte²². Bien que cette revue comporte plusieurs limitations (entre autres, seules huit études sur 1888 ont été retenues), il ne faut pas considérer l'acétaminophène comme un médicament ne posant aucun risque.

Au suivi téléphonique, la patiente utilise la lidocaïne en crème TID depuis deux semaines. Mme SB mentionne n'avoir presque aucun engourdissement ni démangeaison avec la crème. Sa douleur a diminué à 1 sur 10. Vu l'efficacité de la lidocaïne, on pourra, si la patiente est d'accord, interrompre le traitement par amitriptyline, d'autant que celui-ci est à très faible dose.

Anti-inflammatoires

Les AINS exercent leur action en inhibant la production des prostaglandines (médiateurs inflammatoires) par l'inhibition de la COX. À l'heure actuelle, il n'existe pas de classification des AINS selon leur efficacité^{5,10,23}. L'utilisation des plus faibles doses pour la plus courte période possible est de mise²⁴. S'il y a échec à un agent, il est raisonnable de tenter de prendre un AINS d'une classe différente²³. Les AINS peuvent également diminuer l'utilisation d'opioïdes, avec une épargne morphinique de l'ordre de 30 % à 50 % à la suite d'une chirurgie⁷.

Risques gastro-intestinaux

L'inhibition de la COX-2 produirait des effets anti-inflammatoires, alors que l'inhibition de la COX-1 serait responsable des effets indésirables gastro-intestinaux. Cela s'explique par l'inhibition de la sécrétion d'acide ainsi que de la protection du mucus gastrique par la COX-1. En inhibant la COX-1, ces mécanismes protecteurs sont diminués⁷. La toxicité digestive ne peut donc pas être complètement palliée par la prise du médicament avec nourriture⁷. Le risque de toxicité digestive serait moindre avec le célécoxib et l'ibuprofène, et maximal avec le piroxicam et le kétorolac²⁴. La longue durée d'action de certains AINS, tels que le piroxicam et le kétorolac, pourrait être responsable du risque plus élevé de toxicité digestive. Les patients présentant des facteurs de risque devraient se voir offrir une gastroprotection (*Voir algorithme de l'INESSS ou le site www.loi41.com pour les algorithmes concernant la gastroprotection*²⁵).

Risque cardiovasculaire

Les AINS posent des risques cardiovasculaires dus à quelques mécanismes différents. La prise d'AINS peut augmenter la tension artérielle systolique de 5 mmHg ou moins. Les AINS interagiraient potentiellement avec la prise d'acide acétylsalicylique (AAS) en raison d'une compétition pour le site de liaison (COX-1). Alors que cette interaction est controversée, certains auteurs recommandent d'administrer l'AAS deux heures avant l'AINS²⁴. En ce qui concerne le risque augmenté d'événements cardiovasculaires, ce serait potentiellement le déséquilibre entre la production de thromboxane A2

(agent vasoconstricteur et favorisant l'agrégation plaquettaire) par la COX-1 et la production de prostacycline (agent vasodilatateur) par la COX-2 qui augmenterait la vasoconstriction, l'agrégation plaquettaire et la thrombose²⁴.

La variation dans la sélectivité des différents agents pour la COX-1 et la COX-2 pourrait donc expliquer une différence quant au risque cardiovasculaire des différents AINS. Cependant, tous les AINS confèrent un risque²⁴. Le type d'AINS à utiliser chez les patients avec antécédents cardiovasculaires demeure controversé. Une étude, parue dans le *New England Journal of Medicine* en 2016, a évalué la non-infériorité du célécoxib, comparativement au naproxène et à l'ibuprofène, quant à la mortalité cardiovasculaire chez des patients souffrant d'arthrite avec facteurs de risque cardiovasculaires. Cette étude a été demandée par la Food and Drug Administration (FDA) à la suite du retrait du rofécoxib (Vioxx^{MD}) du marché, en raison de ses risques cardiovasculaires²⁶. Le célécoxib était non inférieur aux deux autres AINS et il y a eu numériquement moins d'événements cardiovasculaires dans le groupe célécoxib. Cette étude ne soutient pas l'idée, répandue, que le naproxène serait l'AINS ayant le moins d'impact sur le plan cardiovasculaire. Les doses de célécoxib utilisées dans l'étude étaient en moyenne de 209+/-37 mg par jour. Cela pourrait expliquer pourquoi des études précédentes utilisant des doses quotidiennes de 400 à 800 mg par jour rapportaient un plus haut risque cardiovasculaire²⁶. Le **tableau v**, adapté des informations contenues dans une parution du *Pharmacist's Letter*, propose une classification des AINS selon leur risque cardiovasculaire et gastro-intestinal, et peut guider le clinicien dans sa décision²⁴.

Risque rénal

Les AINS exercent leur action sur les reins en diminuant la production des prostaglandines à la suite de l'inhibition de la COX-1 et de la COX-2. Chez les patients en bonne santé, les prostaglandines exercent peu d'action au niveau rénal. Cependant, chez les patients ayant des facteurs de risque (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 60 mL/min/1,73 m², hypovolémie, patients âgés, patients atteints d'insuffisance cardiaque, patients atteints de cirrhose, patients atteints du syndrome néphrotique ou d'hypercalcémie sévère liée à une vasoconstriction des artérioles rénales), les prostaglandines jouent un rôle protecteur en entraînant une vasodilatation des artérioles afférentes. En inhibant cette vasodilatation protectrice par la diminution des prostaglandines, les AINS diminuent le flot sanguin rénal et peuvent causer une insuffisance rénale aiguë²⁷. La diminution des prostaglandines cause également une diminution de la sécrétion

de rénine, ce qui est une des raisons pour lesquelles les AINS peuvent provoquer une hyperkaliémie²⁸.

Chez les patients avec une insuffisance rénale chronique, aucune dose ou durée d'AINS n'est considérée comme sécuritaire. Les AINS devraient être évités chez les patients ayant une clairance à la créatinine (ClCr) < 30 mL/min ou une kaliémie > 5,5 mmol/L. Un suivi de la créatinine et du potassium sériques à une semaine et un mois de traitement est recommandé chez les patients ayant une ClCr entre 30 et 60 mL/min. Chez les patients ayant une kaliémie limite haute (5,0-5,5 mmol/L), un contrôle de la kaliémie à trois ou cinq jours de traitement est recommandé, de même qu'une pesée chaque jour²⁵.

« Triple Whammy »

La prise concomitante d'AINS, d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA), ainsi que d'un diurétique augmente le risque d'insuffisance rénale. Cette association porte le nom de « triple whammy ». Le risque qu'elle présente est attribuable à la vasoconstriction de l'artériole afférente par les AINS, à la vasodilatation de l'artériole efférente par les IECA et ARA, et à la réduction du flot sanguin par les diurétiques^{29,30} (**figure VI**). L'hypoperfusion résultante peut mener à l'insuffisance rénale aiguë.

Les patients ayant des facteurs de risque rénaux sont plus à risque avec cette combinaison. Des éléments de suivi sont recommandés à la **figure VII**. Dans certains cas, le remplacement du diurétique par un inhibiteur des canaux calciques dihydropyridine (p. ex., amlodipine) ou l'utilisation d'un AINS topique plutôt que *per os* pourrait être envisagé afin de réduire les risques associés à cette combinaison²⁹. En cas de déshydratation, il serait recommandé de suspendre le diurétique et l'IECA ou l'ARA²⁹.

Anti-inflammatoires topiques

Les anti-inflammatoires topiques ont été associés à une réduction de la douleur significative tout en causant moins d'effets indésirables en douleur aiguë musculo-squelettique et, dans une moindre mesure, en ostéoarthrite^{31,32}. Cela peut s'expliquer par la faible absorption systémique des produits (moins de 5 %)³². Les effets indésirables locaux (prurit, sensation de brûlure, érythème) étaient généralement autant présents dans le groupe placebo que dans le groupe traitement³². Peu de données sont disponibles quant aux effets secondaires systémiques, qui semblent très rares³². Au Canada, seul le diclofénac est disponible commercialement en formulation topique (Voltaren emulgel^{MD} et Pennsaid^{MD}). Ailleurs dans le monde, d'autres AINS sont formulés sous forme topique (ibuprofène, kétoprofène, naproxène et piroxicam)³³. Les concentrations et les véhicules de ces formulations sont indiqués dans le deuxième

tableau de la référence 33. Il est possible d'en faire des préparations magistrales. Cependant, il faut garder en tête que le véhicule utilisé influera sur le taux d'absorption. La base PLO ou l'ajout de DMSO facilite la pénétration du produit à travers les couches de la peau³⁴.

Opioïdes

L'utilisation des opioïdes a fait l'objet de deux articles précédents de cette chronique (*Québec Pharmacie* d'août – septembre et octobre 2015) et ne sera donc pas abordée en détail dans cet article. Le rôle des opioïdes dans la douleur aiguë et la douleur cancéreuse est bien établi. Cependant, leur rôle dans la douleur chronique est plus controversé¹⁰. Il est à noter que les lignes directrices canadiennes 2017 sur l'utilisation des opioïdes en douleur chronique non cancéreuse recommandent de limiter la dose prescrite à 90 mg d'équivalent de morphine par jour en raison du risque augmenté de surdoses fatales et non fatales à des doses plus élevées. La limitation de la dose, en comparaison à l'utilisation de doses plus élevées que celles recommandées, permettrait un soulagement similaire de la douleur³⁵.

Depuis peu, les pharmaciens du Québec peuvent prescrire de la naloxone, un antagoniste des récepteurs opioïdes qui renverse l'intoxication aux opioïdes. L'usage d'opioïdes sur ordonnance à hautes doses (≥ 50 mg en équivalent de morphine par jour) et la prise concomitante d'autres substances sédatives, telles que les benzodiazépines ou l'alcool, sont des exemples de facteurs de risque d'intoxication aux opioïdes³⁶. Plusieurs patients sous traitement opioïde devraient alors se voir proposer la naloxone et l'enseignement qui y est associé. Les détails sur la prescription et l'enseignement en lien avec la naloxone figurent dans une présentation PowerPoint de l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires sur le sujet et dans un article paru dans un numéro récent de *Québec Pharmacie*^{36,37}.

Anticonvulsivants

Les anticonvulsivants agissent sur la douleur par différents mécanismes d'action. La prégabaline et la gabapentine sont considérées comme des traitements de première ligne pour la douleur neuropathique¹¹. Elles agissent en modulant les canaux calciques des neurones présynaptiques au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière, ce qui réduit la libération de neurotransmetteurs excitateurs¹¹. La gabapentine a l'inconvénient d'avoir une absorption saturable. Alors qu'en pratique des doses allant jusqu'à 3600 mg par jour sont utilisées, la biodisponibilité stagne à partir de doses atteignant 2400 mg/jr³⁸. C'est pour cette raison également que la gabapentine doit être divisée en au moins trois prises quotidiennes (idéalement quatre prises lors de doses

élevées pour améliorer l'absorption), tandis que la prégabaline peut être prise deux fois par jour.

La carbamazépine, l'oxcarbazépine, la lamotrigine, la phénytoïne et l'acide valproïque agissent entre autres en bloquant les canaux sodiques et diminuent ainsi l'envoi de potentiels d'action^{7,23}. Le topiramate, quant à lui, agit sur les canaux sodiques et calciques²³. Le lévétiracétam agirait au niveau des canaux calciques⁹. Le topiramate, la carbamazépine, le lévétiracétam et la lamotrigine sont envisagés en troisième ligne de traitement des douleurs neuropathiques selon les lignes directrices québécoises, et en quatrième ligne de traitement selon les lignes directrices canadiennes^{11,13,14}. Les anticonvulsivants non gabapentinoïdes sont utilisés généralement pour traiter des pathologies douloureuses spécifiques, par exemple la névralgie du trijumeau dans le cas de la carbamazépine. Plusieurs d'entre eux sont également utilisés en prévention des migraines⁷. Leur utilisation est moins documentée dans les autres types de douleur. En conséquence, à moins d'un diagnostic clair où les anticonvulsivants non gabapentinoïdes ont fait leurs preuves, il vaut mieux éviter de suggérer ces traitements en raison du manque de données probantes.

Antidépresseurs

Les antidépresseurs, par plusieurs mécanismes d'action, peuvent avoir un effet antinociceptif. L'hypothèse que l'on retient davantage à propos de l'efficacité des antidépresseurs est l'effet potentialisateur des CIDN par l'augmentation de la disponibilité de la sérotonine et de la noradrénaline. Les antidépresseurs tricycliques comportent également d'autres mécanismes d'action, soit le blocage des canaux sodiques (diminution de la propagation de l'influx nerveux) et le recaptage du GABA⁷. Cet effet est généralement perceptible à des doses plus faibles que celles destinées à traiter la dépression. L'effet sur la douleur est perceptible plus rapidement que l'effet sur l'humeur (deux à trois semaines). Alors que l'amitriptyline cause beaucoup d'effets indésirables, la désipramine et la nortriptyline sont généralement mieux tolérées et offriraient une analgésie comparable¹¹. Des doses de 10 à 150 mg/jour peuvent être utilisées^{13,14}. Les IRSN (duloxétine et venlafaxine) ainsi que les antidépresseurs tricycliques sont des traitements envisagés en première ligne en douleur neuropathique¹¹. Pour la venlafaxine, les doses cibles diffèrent selon qu'il s'agit de traiter la douleur ou la dépression ou l'anxiété. Il faut viser une dose de 150 à 225 mg par jour pour obtenir l'effet noradrénergique¹¹. L'algorithme de traitement des douleurs neuropathiques est une source intéressante pour les doses et les titrations^{13,14}. Les inhibiteurs de la sérotonine auraient un effet analgésique faible et sont envisagés en quatrième ligne¹¹.

Cannabinoïdes

Les cannabinoïdes peuvent être endogènes, naturels (provenant de la plante *Cannabis sativa*, THC+CBD [Sativex^{MD}]), ou synthétiques (nabilone). Sur le plan endogène, les endocannabinoïdes sont synthétisés à la demande dans le neurone postsynaptique. Ils se lient aux récepteurs cannabinoïdes en présynaptique et inhibent la relâche de neurotransmetteurs dans la fente synaptique. Ils exercent donc une importante modulation de l'excitabilité des neurones. L'inhibition des canaux calciques en présynaptique et l'activation des canaux potassiques en postsynaptique permettraient également une diminution de la relâche de neurotransmetteurs ainsi qu'une hyperpolarisation, de façon similaire à l'action des opioïdes⁷.

Les cannabinoïdes sont recommandés en troisième ligne de traitement de la douleur neuropathique dans les lignes directrices canadiennes et québécoises^{11,13,14}. Selon les lignes directrices canadiennes sur la fibromyalgie, l'essai de cannabinoïdes peut être envisagé, surtout chez les patients présentant des troubles du sommeil³⁹. Il est difficile d'établir concrètement la place des cannabinoïdes dans le traitement de la douleur en raison des études hétérogènes de qualité faible à modérée. En raison des effets antiémétiques et de la somnolence causée par le produit, il serait logique d'utiliser cette option thérapeutique en cas de douleur associée à des nausées ou à l'insomnie. Le seul produit disponible actuellement au Québec pour le traitement de la douleur est la nabilone. La dose de départ, soit 0,5 mg à 1 mg HS ou bid, peut être augmentée de 0,5 mg à 1 mg die ou bid toutes les une à quatre semaines, jusqu'à un maximum de 6 mg par jour^{13,14}. L'efficacité devrait se manifester après environ deux semaines^{13,14}. Un sevrage n'est pas nécessaire à l'arrêt du traitement.

Les effets indésirables principaux sont l'anxiété, l'euphorie et la sédation. L'utilisation de cannabinoïdes chez les patients avec antécédents de troubles psychotiques n'est pas recommandée. La tachycardie et l'hypotension orthostatique sont également des effets possibles⁷.

Anesthésiques locaux

Les anesthésiques locaux bloquent de façon réversible les canaux sodiques, limitant la dépolarisation des cellules nerveuses et donc l'envoi d'influx nerveux⁷. La crème de lidocaïne à 10 % est recommandée en première ligne de traitement des douleurs neuropathiques selon un forum québécois de la douleur neuropathique^{13,14}. Son utilisation peut être bénéfique chez les patients ayant une névralgie postherpétique ou une blessure traumatique impliquant les nerfs³². Il est important de respecter la surface maximale d'application afin d'éviter les effets secondaires systémiques (risque d'arythmie potentiellement mortelle), soit 300 cm² pour la lidocaïne 10 %, l'équivalent

d'une demi-feuille 8-1/2 x 11 pouces^{13,14}. La lidocaïne 10 % n'est pas commercialisée au Canada, mais elle peut être fabriquée en magistrale. La lidocaïne 5 % est disponible à l'Annexe II (Lidodan^{MD}, Maxilène^{MD}). Un maximum de 1000 mg de lidocaïne par jour, par voie topique, est recommandé, soit 20 g de crème 5 %⁴⁰.

Kétamine

La kétamine est un anesthésique dissociatif qui peut être utilisé à faibles doses comme analgésique dans des contextes de douleurs réfractaires. Il s'agit d'un inhibiteur des récepteurs NMDA qui jouent un rôle important dans le phénomène de sensibilisation centrale, tel que mentionné précédemment. La kétamine aurait également d'autres mécanismes d'action en agissant sur les canaux ioniques et sur la voie descendante inhibitrice. Les voies d'administration sont multiples et la cinétique varie considérablement d'une voie à l'autre. Nous discuterons de la voie orale seulement. La solution injectable peut être utilisée par voie orale. Cependant, son goût est amer, par conséquent, la préparation d'un sirop à partir de la poudre orale est à favoriser. Les doses sont très variables selon les auteurs. Des doses de départ de 10 mg à 25 mg par voie orale TID à QID et prn sont rapportées et une augmentation par paliers de 10 mg à 25 mg est possible, jusqu'à 100 mg QID⁴¹. Bien qu'il n'y ait pas de recommandations officielles, une augmentation tous les cinq à sept jours en contexte ambulatoire serait appropriée. Lors de l'instauration de la kétamine chez un patient utilisateur d'opioïdes, il faut surveiller étroitement l'intoxication aux opioïdes, car il y aurait une implication dans la tolérance aux opioïdes. Les patients devraient donc être avisés de réduire leurs entre-doses d'opioïdes s'ils sont mieux soulagés avec la kétamine. Certains auteurs recommandent une diminution de la dose d'opioïdes de 25 % à 50 % d'emblée⁴¹.

L'utilisation à long terme de la kétamine est limitée par sa toxicité aux niveaux neuropsychiatrique (augmentation des symptômes psychotiques), du tractus urinaire (dommages variables) et hépatobiliaire (résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique). En raison de ces risques et du profil d'effets indésirables, l'utilisation de la kétamine dans un contexte autre que palliatif est considérée comme un dernier recours. Les effets indésirables principaux affectent le SNC et incluent l'euphorie, la dysphasie, les cauchemars, les hallucinations ainsi que la dissociation. La prise régulière d'une benzodiazépine ou de l'halopéridol est recommandée afin d'éviter l'effet de dissociation. L'hypertension et la tachycardie sont d'autres effets indésirables de la kétamine. Il est donc recommandé de prescrire la kétamine avec précaution chez les patients avec antécédents psychiatriques ou cardiaques, entre autres⁴¹. Tous les médecins sont autorisés à prescrire de la kétamine au Québec. Cependant, en

raison de sa toxicité possible, des effets indésirables et du manque de données à long terme, il est préférable que son utilisation soit confiée à des spécialistes.

Conclusion

Une bonne compréhension de la pathophysiologie de la douleur, la différenciation des types de douleur (nociceptive, neuropathique et nociplastique) ainsi que la connaissance des particularités des différents médicaments permettent de guider le clinicien dans le choix de la thérapie. Ces connaissances, combinées à un suivi de l'efficacité et de l'innocuité des traitements, permettent une meilleure prise en charge de la douleur. ■

Références

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

1. Schopflocher D, Jovey R, Taenzer P. The prevalence of chronic pain in Canada. *Pain Res Manage*. 2011; 16(6): 445-50.
2. **Marchand S. Le phénomène de la douleur. 2^e éd. Montréal : Chenelière Éducation, 2009: 378 pages.**
3. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: A generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain* 2009; 10(9): 895-926.
4. Lomen-Hoerth C. Nervous system disorders. Dans : Hammer G. *Pathophysiology of disease: An introduction to clinical medicine*, 7^e éd. The McGraw-Hill Companies, Inc, 2014. [En ligne. Page consultée le 19 octobre 2017.] <http://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=961§ionid=53555688>
5. Herndon CM, Strickland JM, Ray JB. Pain management. Dans : DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC. *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*, 10^e éd. The McGraw-Hill Companies, Inc, 2017 [En ligne. Page consultée le 27 novembre 2017.] <http://accesspharmacy.mhmedical.com/book.aspx?bookid=1861>
6. Melzack R. Pain and the neuromatrix in the brain. *J Dent Educ*. 2001; 65 (12): 1378-82.
7. **Beaulieu P. La douleur : Guide pharmacologique et thérapeutique. Montréal : Les Presses de l'Université de Montréal. 2013, 240 pages.**
8. Grosser T, Smyth E, Fitzgerald GA. Anti-inflammatory, antipyretic, and analgesic agents; Pharmacotherapy of gout. Dans : Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. *Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics*, 12^e éd. The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2011. [En ligne. Page consultée le 28 septembre 2017.] <http://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1613§ionid=102161048>
9. **Beydoun A, Backonja MM. Mechanistic stratification of antineuralgic agents. J Pain Symptom Manage 2003; 25 (5 Suppl); 18S-30S.**
10. Rosenquist EWK. Overview of the treatment of chronic noncancer pain. Version modifiée le 10 novembre 2017. Dans : UpToDate. Wolters Kluwer. [En ligne. Page consultée le 27 novembre 2017.] https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-chronic-non-cancer-pain/print?source=search_result&search=levetiracetam%20pain&selectedTitle=1~150

11. **Moulin DE, Boulanger A, Clark AJ, et coll. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: Revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag.* 2014; 19(6): 328-35.**
12. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et coll. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005; 114(1): 29-36.
13. **Boulanger A, Arsenault P, Béland A, et coll. Algorithme de traitement de la douleur neuropathique. Recommandation d'un forum québécois sur la douleur neuropathique. *Les cahiers de MedActuel. L'actualité médicale* 2008; 8(12): 25-30.**
14. Boulanger A, Nguyen A, Dion D, et coll. Algorithme de prise en charge de la douleur neuropathique. La Direction des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux. 2015. [En ligne. Page consultée le 1^{er} février 2018.] <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2014/14-947-04W.pdf>
15. IASP. IASP Taxonomy. 2017. [En ligne. Page consultée le 1^{er} février 2018.] <https://www.iasp-pain.org/Taxonomy#Nociplasticpain>
16. Woolf CJ. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011; 152(3 Suppl): 2S-15S.
17. Mallet C, Eschalier A, Daulhac L. Paracetamol: Update on its analgesic mechanism of action. Dans: Maldonado C, ed. *Pain relief: From analgesics to alternative therapies*. InTech, [En ligne. Page consultée le 7 janvier 2018.] <https://www.intechopen.com/books/pain-relief-from-analgesics-to-alternative-therapies/paracetamol-update-on-its-analgesic-mechanism-of-action>
18. Saragiotto BT, Machado GC, Ferreira ML, et coll. Paracetamol for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2016. 6(CD012230).
19. Toms L, McQuay HJ, Derry S, et coll. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014. 4(CD004602).
20. Becker WJ. Acute migraine treatment in adults. *Headache* 2015; 55: 778-93.
21. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et coll. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ.* 2015; 350: h1225.
22. Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S, et coll. Paracetamol: Not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 552-9.
23. Lynch ME, Watson CP. The pharmacotherapy of chronic pain: A review. *Pain Res Manag.* 2006; 11(1):11-38.
24. Melanie Cupp, et coll. Clinical resource, Managing NSAID risks. Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter. Janvier 2017.
25. INESSS. Algorithme d'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens. [En ligne. Page consultée le 7 janvier 2018.] <https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/CDM/UsageOptimal/AINS-IPP/CdM-Algorithme-AINS.pdf>
26. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et coll. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med.* 2016; 375(26): 2519-29.

27. Luciano R, Perazella MA. NSAIDs: Acute kidney injury (acute renal failure). Version modifiée le 1^{er} mars 2017. Dans : UpToDate. Wolters Kluwer. [En ligne. Page consultée le 6 décembre 2017.] https://www.uptodate.com/contents/nsaids-acute-kidney-injury-acute-renal-failure?source=search_result&search=acute%20kidney%20injury%20nsaids&selectedTitle=1~150
28. Sterns RH. NSAIDs: Electrolyte complications. Version modifiée le 28 septembre 2017. Dans : UpToDate. Wolters Kluwer. [En ligne. Page consultée le 6 décembre 2017.] https://www.uptodate.com/contents/nsaids-electrolyte-complications?source=see_link
29. Melanie Cupp, et coll. PL Detail-Document, The “triple whammy”. Pharmacist’s Letter/Prescriber’s Letter. Avril 2013.
30. HPS pharmacies. Ozkan N. The Triple whammy. [En ligne. Page consultée le 6 décembre 2017.] <http://www.hps.com.au/knowledge-centre/clinical-articles/clinical-article-the-triple-whammy/>
31. Derry S, Wiffen P, Moore A. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for acute musculoskeletal pain. JAMA Clinical Evidence Synopsis 2016. 315 (8): 813-4.
32. Derry S, Wiffen PJ, Kalso EA, et coll. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults – an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 5: CD008609.
33. Arnstein, PM. Evolution of topical NSAIDs in the guidelines for treatment of osteoarthritis in elderly patients. Drugs Aging 2012; 29(7): 523-31.
34. Herndon CM. Topical delivery of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2012; 26: 18-23.
35. National Pain Center. The 2017 Canadian guideline for opioids for chronic non-cancer pain. 2017. [En ligne. Page consultée le 1^{er} décembre 2017.] http://nationalpaincentre.mcmaster.ca/documents/Opioid%20GL%20for%20CAJ_01may2017.pdf
36. Saulnier F. L’utilisation de la naloxone à emporter dans le traitement des surdoses aux opioïdes. Présentation associée au webinaire pour l’Association des pharmaciens propriétaires du Québec. 8 et 9 novembre 2017.
37. Langlois H, Benoit C, et coll. La naloxone en pharmacie communautaire. Québec Pharmacie, décembre 2017 – janvier 2018. 3A - 3I.
38. UpToDate. Wolters Kluwer. Gabapentin: Drug information. [En ligne. Page consultée le 27 novembre 2017.] https://www.uptodate.com/contents/gabapentin-drug-information?source=search_result&search=gabapentin&selectedTitle=1~150#F174984
39. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, et coll. 2012 Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: Executive summary. Pain Res Manag. 2013; 18(3): 119-26.
40. E Fougera & Co. Monographie de l’onguent de lidocaïne 5 %. Melville, NY, 2006.
41. Quibell R, Fallon M, Mihalyoet, M, et coll. Ketamine. J. Pain Symptom Manage. 2015; 50(2): 268-78.
42. GlaxoSmithKline. Monographie du Voltaren Emulgel^{MD}. Mississauga, Ontario, juin 2017.
43. Pfizer Canada Inc. Monographie du Lyrica^{MD}. Kirkland, Québec, décembre 2016.

4. Parmi ces énoncés concernant la pathophysiologie de la douleur, lequel est faux ?

- A. L'efficacité des CIDN implique la libération de la sérotonine et de la noradrénaline dans la substance grise périacqueducule (SGPA) et le noyau raphé magnus (NRM).
- B. Le trajet de l'influx nerveux s'effectue en quatre étapes subséquentes.
- C. L'hyperalgésie primaire, contrairement à l'hyperalgésie secondaire, est un mécanisme protecteur.
- D. La douleur est perçue au niveau du cortex cérébral sous deux principales composantes : sensori-discriminative et motivo-affective.
- E. L'hyperalgésie secondaire peut être responsable d'une douleur persistante après la cessation du stimulus nociceptif.

5. Concernant les mécanismes d'action des médicaments, lequel est vrai ?

- A. Les AINS autres que le célécoxib agissent en inhibant sélectivement la COX-1, diminuant ainsi la production de prostaglandines.
- B. Tous les anticonvulsivants agissent en inhibant les canaux calciques.
- C. Les antidépresseurs tricycliques agissent sur moins de cibles pharmacologiques que les IRSN.
- D. Les anesthésiques locaux exercent leur effet sur la douleur en inhibant les canaux sodiques.
- E. La kétamine est principalement un inhibiteur des récepteurs GABA.

6. Un homme diabétique de 85 ans présente des douleurs associées à une neuropathie diabétique. Ses douleurs se présentent sous forme de fourmillements et d'engourdissements aux deux jambes, accompagnées d'une hypoesthésie au toucher. Il a tenté la prégabaline en doses croissantes débutant à 25 mg par voie orale HS et augmentant de 25 mg par deux semaines jusqu'à atteindre 50 mg BID. Les effets indésirables (somnolence et étourdissements) ont entraîné l'interruption du médicament. Il prend actuellement de la metformine, de l'insuline glargine, de l'insuline lispro, de la rosuvastatine, du perindopril, de l'amlodipine et de la lévothyroxine. Sa clairance est de 65 mL/min. Quel traitement suggérez-vous parmi les options suivantes ?

- A. Amitriptyline 10 mg PO HS, à augmenter de 10 mg par semaine jusqu'à 100 mg HS selon soulagement et tolérance.
- B. Lidocaïne 10 % à appliquer sur les régions douloureuses TID.
- C. Duloxétine 30 mg PO DIE, à augmenter à 60 mg DIE après 1 mois, si tolérée.
- D. Naproxène 500 mg PO BID avec pantoprazole 40 mg PO DIE.
- E. Nabilone 0,5 mg PO HS, à augmenter à 1 mg après deux semaines si efficacité non optimale.

Suite des questions sur la page suivante

- 7. Un patient de 70 ans atteint de fibromyalgie a entrepris un traitement par nabilone 1 mg par voie orale hs il y a 4 semaines. Il dit le prendre tel que prescrit. Quels suivis effectuerez-vous ?**
- A.** Manifestation de la douleur et des effets indésirables tels que l'hypotension orthostatique, les changements d'humeur, la somnolence, et les vertiges.
 - B.** Apparition d'effets indésirables tels l'hypotension orthostatique, changement au niveau de l'humeur, somnolence et vertige. Un suivi de l'efficacité avant 8 semaines serait inapproprié.
 - C.** Manifestation de la douleur et des effets indésirables tels qu'une sensibilité accrue aux opioïdes, la dissociation et la dysphagie.
 - D.** Apparition d'effets indésirables tels qu'une sensibilité accrue aux opioïdes, la dissociation, et la dysphagie. Un suivi de l'efficacité avant huit semaines serait inapproprié.
 - E.** Apparition d'effets indésirables tels que l'hypotension orthostatique, la somnolence, les vertiges et la dissociation. Il faut contacter le prescripteur afin d'augmenter la dose à 2 mg (la dose minimale efficace) et effectuer un suivi dans deux à quatre semaines pour juger de l'efficacité.
- 8. Une patiente vous appelle à propos de sa crème de lidocaïne 10 %. Elle l'utilise depuis une semaine. Quelle est la surface d'application maximale et quels sont les risques lors d'une utilisation excessive (une feuille de papier correspond à une feuille 8½ x 11 pouces) ?**
- A.** Une surface de 300 cm² (1/2 feuille de papier). Risque d'arythmie susceptible d'entraîner la mort.
 - B.** Une surface de 600 cm² (1 feuille de papier). Risque de crise psychiatrique.
 - C.** 10 cm x 10 cm. Risque de saignement dose-dépendant. Risque de crise psychiatrique.
 - D.** Une surface de 300 cm² (1/2 feuille de papier). Risque de crise psychiatrique.
 - E.** Une surface de 600 cm² (1 feuille de papier). Risque d'arythmie susceptible d'entraîner la mort.

Texte rédigé par **Mathilde Artus**, assistante de recherche, et **Éléonore Ferrand**, candidate au Pharm.D.; Unité de recherche en pratique pharmaceutique.

Révision : Jean-François Bussièrès, pharmacien.

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

Texte original soumis le 9 novembre 2017.

Texte final remis le 3 décembre 2017.

Cette chronique met en valeur les études les plus pertinentes portant sur les rôles du pharmacien et les retombées de l'activité pharmaceutique. Compte tenu de l'évolution de la pratique pharmaceutique et des nouvelles activités réservées aux pharmaciens, les pharmaciens doivent s'intéresser aux meilleures données relatives aux modèles de pratique pharmaceutique.

Responsable de cette chronique :



Jean-François Bussièrès. B. Pharm., M. Sc., MBA, FCSHD, FOPQ,
professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Maladies cardiovasculaires : rôle du pharmacien et retombées

Contexte

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit les maladies cardiovasculaires comme des « troubles affectant le cœur et les vaisseaux sanguins incluant : l'hypertension artérielle (élévation de la tension), les cardiopathies coronariennes (crise cardiaque ou infarctus), les maladies cérébrovasculaires (accident vasculaire cérébral), les artériopathies périphériques, l'insuffisance cardiaque, les cardiopathies rhumatismales, les cardiopathies congénitales et les cardiomyopathies »¹.

Objectifs d'apprentissage



1. Connaître les données de la documentation pharmaceutique décrivant les rôles du pharmacien auprès de patients ayant des maladies cardiovasculaires et les retombées de son intervention.
2. Encourager les pharmaciens exerçant auprès de cette clientèle à se mettre en action afin d'explorer de nouveaux modèles de pratique et de nouveaux types d'intervention.

D'après l'OMS, les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité au monde et « il meurt chaque année plus de personnes en raison de maladies cardiovasculaires que de toute autre cause ». Toujours selon l'OMS, le nombre de décès imputables aux maladies cardiovasculaires était estimé à 17,5 millions en 2012, dont 7,4 millions associés à une cardiopathie coronarienne et 6,7 millions, à un accident vasculaire cérébral².

Selon le bilan démographique de l'Institut de la statistique du Québec, on rapportait en 2016 que « depuis l'an 2000, les tumeurs ont supplanté les maladies de l'appareil circulatoire comme première cause de décès au Québec. En 2015, les tumeurs ont occasionné environ 21 000 décès, soit 35 % des décès chez les hommes et 31 % chez les femmes. Les maladies de l'appareil circulatoire ont généré environ 15 200 décès, soit un peu moins du quart des décès masculins et féminins »³.

En avril 2017, le Conference Board du Canada a publié un rapport sur la valeur économique de l'élargissement des services pharmaceutiques au Canada⁴. Il s'agit d'une étude de modélisation visant à « estimer les incidences sur la santé et l'économie de trois services dispensés actuellement en pharmacie communautaire et susceptibles d'être développés : la cessation du tabagisme, l'examen et la gestion des traitements avancés des maladies cardiovasculaires, et la vaccination contre le pneumocoque ».

À partir d'un horizon prévisionnel de 20 ans, les auteurs ont estimé que la valeur économique du développement de ces services se situait dans une fourchette de 2,5 à 25,7 milliards \$. En ne considérant que le développement de services d'examen et de gestion des traitements avancés des maladies cardiovasculaires, les auteurs ont estimé des économies de 1,9 à 19,3 milliards \$ (10 524 à 104 640 patients sauvés selon le scénario). Cette étude canadienne indique que les pharmaciens ont une place importante à prendre en ce qui concerne les maladies cardiovasculaires.

La prévention et le traitement des maladies cardiovasculaires reposent sur de nombreuses stratégies incluant le contrôle de facteurs de risque, tels que l'hypertension artérielle, le diabète, le tabagisme, le stress, la consommation excessive d'alcool, la sédentarité et le surplus de poids. Le pharmacien, comme professionnel de santé de proximité, peut être un acteur important dans la prévention de ces facteurs de risque à chaque visite des patients. En outre, le pharmacien soignant établit une relation de confiance avec le patient et peut augmenter l'observance thérapeutique.

Dans cet article, nous abordons la revue systématique de Sabater-Hernandez et coll. qui recense les meilleures données relatives aux rôles du pharmacien et aux retombées de sa pratique sur la prévention des maladies cardiovasculaires. Cet article présente un résumé de cette étude, suivi d'une analyse commentée.

Que retenir de cette étude ? (y compris les limites et la validité externe)

Cette revue systématique met en évidence les retombées positives des interventions du pharmacien communautaire dans la prévention des maladies cardiovasculaires. Les axes d'intervention dans ce champ sont divers et passent non seulement par le dialogue pharmacien/patient, mais aussi par la communication interprofessionnelle. L'évaluation des retombées de ces interventions sur les données cliniques, biologiques ou comportementales montre leurs avantages, puisque statistiquement positives.

Titre de l'article : *A Systematic Review of Evidence-Based Community Pharmacy Services Aimed at the Prevention of Cardiovascular Disease.*

Auteurs : Sabater-Hernández D, Sabater-Galindo M, Fernandez-Llimos F, Inajara R, Hossain LN, Durks D, Franco-Trigo L, Lopes LA, Corret CJ, Benrimoj SI.

Référence : JMCP 2016; 22 (6): 699-713. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27231797>

Objectifs

Évaluer les rôles du pharmacien communautaire et les retombées de ses interventions en matière de prévention des maladies cardiovasculaires, et déterminer les données clés afin d'implanter cette pratique au sein des pharmacies communautaires.

Description de l'étude

- La recherche bibliographique a permis de mettre en évidence 131 articles en pratique communautaires et de recenser 16 articles sur le thème ciblé publiés avant le 30 novembre 2014.
- Les articles qui traitent de la prévention des maladies cardiovasculaires en lien avec des actions sur les facteurs de risque d'athérosclérose, les facteurs comportementaux ou environnementaux, et qui recensent une intervention pharmaceutique fondée sur une preuve ($p < 0,05$) ont été inclus dans la revue systématique.
- 14 interventions pharmaceutiques avec données probantes ont été décrites :
 - Huit interventions en faveur d'un meilleur contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire, dont cinq concernant le diabète et trois, l'hypertension.
 - Trois interventions en faveur d'une augmentation de l'adhésion aux traitements, dont deux concernant les statines et une, les diurétiques de l'anse chez les patients insuffisants cardiaques.
 - Une intervention en lien avec la cessation tabagique.
 - Une intervention en faveur d'une amélioration de la dyslipidémie des patients à haut risque de maladies coronaires.
 - Une intervention en faveur d'une meilleure maîtrise de la pression artérielle et du cholestérol total chez les patients à risque cardiovasculaire élevé ou modéré.
- Les articles sélectionnés ont décrit des études réalisées au sein d'une population âgée de 60 ans en moyenne.

Interventions (voir tableau )

Méthode (voir tableau )

Suite du tableau sur la page suivante

Résultats principaux

Axes d'intervention pharmaceutique ciblant le patient

- La majorité des interventions (treize) ont démontré l'avantage de l'entretien individuel pharmacien/patient pour transmettre les informations et les conseils. La transmission des informations est décrite comme optimale lorsque le pharmacien utilise un véhicule papier (sept interventions) ou lorsqu'il utilise des outils, tels que des piluliers (sept interventions), pour changer les comportements.

Axes d'intervention pharmaceutique ciblant la relation entre les pharmaciens et les autres professionnels de la santé

- La majorité des interventions (neuf) ont démontré l'effet positif de la communication interdisciplinaire pour la prise en charge des patients. Parmi les neuf études décrites, une a clairement établi l'avantage lié à la création d'un plan de traitement en collaboration avec le médecin.

Axes ciblant l'évaluation des retombées des interventions pharmaceutiques

- La majorité des interventions (douze) ont été évaluées à partir des retombées en lien avec des données cliniques et biologiques (p. ex., pression artérielle, taux de cholestérol, taux d'HbA1c), des données concernant l'évolution du comportement des patients (p. ex., utilisation des médicaments, adhésion au traitement) (douze interventions) et les facteurs déterminant des comportements du patient (sept interventions).
- La variable la plus fréquemment évaluée est l'adhésion au traitement (neuf interventions), suivie des problèmes liés aux médicaments (six interventions).

Axes ciblant la mise en place de nouvelles interventions dans la pratique

- Les stratégies mises en place pour instaurer des interventions optimales ont été recherchées par les auteurs au sein des 16 articles. Les pharmaciens ont suivi une session de formation avant l'application des interventions (14 articles). Ils ont été contactés par une équipe de recherche dans le but d'obtenir un retour sur les performances d'une intervention (six articles). Ils ont reçu de la formation continue pendant le déploiement de l'intervention (deux articles). Ils ont reçu une rémunération du service (deux articles). Enfin, ils ont participé à des séances de discussion interdisciplinaire des cas patients (un article).
- Les circonstances facilitant la mise en œuvre des interventions pharmaceutiques ont été recherchées au sein des 16 articles. Les pharmaciens ont eu des expériences passées de soins pharmaceutiques centrés sur le patient (cinq articles). L'offre des interventions a été diffusée au travers des médias (journaux, télévisions et radio) ou des affiches publicitaires (affiches, brochures) (six articles). Un avis favorable pour le déploiement des interventions des pharmaciens a été exprimé par les autres professionnels de la santé (six articles).

Conclusion des auteurs

Cette revue systématique recense une liste de 14 interventions pharmaceutiques avec des retombées favorables qui pourraient servir de modèles de pratique en pharmacie communautaire afin de réduire le fardeau lié aux maladies cardiovasculaires.



Interventions	Méthode
Les auteurs ont défini trois catégories d'intervention du pharmacien dans les études retenues : ■ Interventions ciblées autour du patient (p. ex., bon usage, effets indésirables, interactions, observance, comportements à risque, autosoins, matériel écrit, discussion incluant la transmission des cibles thérapeutiques); ■ Interventions en interaction avec les autres professionnels de la santé (p. ex., ajustement de la thérapie en tenant compte des résultats cliniques, tests de laboratoire); ■ Évaluation des performances des interventions pharmaceutiques au regard des paramètres cliniques, biologiques, des comportements des patients, des déterminants de leur comportement ou de la mesure des interventions; ■ L'annexe B de l'article illustre de façon intéressante les modalités d'intervention des pharmaciens; ce type de grille permet de comprendre d'un coup d'œil les différentes modalités d'intervention pharmaceutique.	■ Revue de la documentation réalisée à partir de deux recherches documentaires : ■ Recherche à partir de la base de données DEPICT (Descriptive Elements of Pharmacist Intervention Characterization Tool) créée par un groupe de recherche portugais en 2013, qui caractérise les services de soins pharmaceutiques cliniques; la base de données n'est plus mise à jour; ■ Recherche manuelle à partir de quatre bases de données : MEDLINE (PubMed), Scopus, SciELO (Scientific Electronic Library Online), and DOAJ (Directory of Open Access Journals). ■ La méthodologie de l'étude a été évaluée par deux auteurs. ■ L'outil Cochrane a été utilisé pour évaluer le risque de biais. ■ Données extraites à partir des études : types d'intervention et évaluations. ■ Principaux critères d'inclusion : ■ Études avec une intervention probante définie comme une intervention testée au moins une fois dans un essai contrôlé avec répartition aléatoire, qui a un effet positif au regard des soins usuels et qui est évaluée dans une étude considérée comme étant de haute qualité avec peu de biais; ■ Études contrôlées à répartition aléatoire évaluant l'impact de l'intervention du pharmacien communautaire pour prévenir les maladies cardiovasculaires; ■ Études contrôlées à répartition aléatoire destinées à prévenir les maladies cardiovasculaires dues à l'athérosclérose ou à un facteur de risque qui contribue à l'athérosclérose. ■ Principaux critères d'exclusion : ■ Études ne rapportant pas d'analyse statistique d'issues ou de résultats; ■ Études publiées dans d'autres langues que l'anglais, l'espagnol, le portugais ou l'italien; ■ Études ne décrivant pas l'intervention du pharmacien ou montrant un impact neutre ou négatif de l'intervention pharmaceutique; ■ Études où l'intervention du pharmacien n'est pas clinique (p. ex., préparation de médicaments, entreposage, administration, autres activités logistiques); ■ Études contrôlées à répartition aléatoire où le groupe témoin n'est pas soumis aux soins usuels seulement; ■ Études où l'intervention du pharmacien ne peut être isolée de celle des autres professionnels de santé.

Comme pour la plupart des revues systématiques, un nombre très limité d'articles est retenu compte tenu des critères d'inclusion : la présente revue recense uniquement des études contrôlées à répartition aléatoire. Les études incluses sont de bonne qualité et présentent les 14 meilleures preuves associées à des interventions pharmaceutiques. Ces informations sont toutefois à nuancer. En effet, compte tenu des critères de sélection des articles, la présente revue a exclus les études qui présentaient un impact neutre ou négatif de l'intervention des pharmaciens. Aussi, les interventions des pharmaciens des études incluses sont mal décrites compliquant leur transposition dans notre exercice.

Compte tenu de la prévalence importante des patients candidats à des actions de prévention de maladies cardiovasculaires, le pharmacien, professionnel de la santé de proximité, a un rôle important à jouer dans le suivi du traitement, des paramètres cliniques, et dans la sensibilisation pour adopter une bonne hygiène de vie.

Liens avec la pratique

Au Canada, il faut souligner les travaux de Tsuyuki et coll., qui ont démontré plus récemment l'impact positif des pharmaciens communautaires sur la prévention des risques cardiovasculaires à partir de deux études canadiennes contrôlées à répartition aléatoire, non incluses dans la présente revue systématique. La première étude (RxACTION, 2015) révèle l'impact significativement positif des pharmaciens sur la réduction de la pression artérielle⁵. La deuxième étude, multicentrique (Rx EACH, 2016), montre une réduction significative du risque estimé de survenue de maladies cardiovasculaires chez les patients suivis par des pharmaciens communautaires⁶. Ces deux études mettent en lumière la contribution positive des pharmaciens dans le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires et son impact potentiel sur la santé publique.

Au Canada, plusieurs organismes soutiennent la prévention et les soins associés aux maladies cardiovasculaires (p. ex., Gouvernement du Canada et maladies du cœur⁷, Portail canadien des pratiques exemplaires, incluant les maladies cardiovasculaires⁸, Fondation des maladies du cœur et de l'AVC du Canada⁹, Fondation des maladies du cœur du Québec¹⁰, portail de l'Institut national de santé publique du Québec en maladies cardiovasculaires¹¹, portail de prévention des maladies cardiovasculaires de l'Institut de cardiologie de Montréal¹²). Le Centre interuniversitaire de recherche en analyse des organisations (CIRANO) a publié en 2016 un rapport sur la réduction des maladies cardiovasculaires et sur les dépenses de santé au Québec à l'horizon 2050¹³.

Au Québec, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux du Québec (INESSS) a publié en juin 2016 ses dernières versions du protocole médical,

de l'ordonnance collective pour ajustement en hypertension, son formulaire d'adhésion et son formulaire de liaison¹⁴. Ces documents ont notamment été adaptés à partir du *Guide sur la prise en charge systématisée des personnes atteintes d'hypertension artérielle de la Société québécoise d'hypertension artérielle (SQHA)*¹⁵. Ce guide décrit notamment 16 rôles spécifiques pour le pharmacien communautaire et deux rôles complémentaires pour le pharmacien exerçant en clinique ou dans un groupe de médecine de famille.

Ainsi, le pharmacien « surveille la thérapie antihypertensive ainsi que l'ensemble de la médication du patient, exerce une surveillance clinique des effets des médicaments et de leurs interactions, participe au dépistage de l'hypertension artérielle en réalisant les mesures de pression artérielle en pharmacie, effectue l'enseignement au regard du traitement pharmacologique, peut offrir des services de monitoring ambulatoire de la pression artérielle (MAPA), obtient l'autorisation du patient de recevoir et de transmettre des renseignements le concernant aux autres professionnels de la santé, reçoit les prescriptions ainsi que la feuille d'intention de traitement, applique l'ordonnance collective (ajustement de la thérapie médicamenteuse), le cas échéant, en collaboration avec le médecin/infirmière, notamment au regard des résultats de laboratoire, peut recourir aux analyses de laboratoire sur la base d'une ordonnance collective pour une prise en charge visant l'introduction ou l'ajustement de la thérapie médicamenteuse, distribue la médication antihypertensive au patient, participe à l'enseignement des modifications des habitudes de vie, transmet ses observations au médecin/infirmière (observance, effets secondaires), dispense les conseils et l'enseignement au regard de la mesure de la pression artérielle à domicile et des appareils disponibles et conseille l'achat d'appareils de mesure de la pression artérielle qui répondent aux normes de validation reconnues. »

De plus, l'INESSS a publié des documents similaires en ce qui concerne la prise en charge des dyslipidémies en septembre 2016¹⁶.

En ce qui concerne l'entente entre le ministère de la Santé et des Services sociaux et l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires, au moins trois règles peuvent être utilisées dans le cadre des maladies cardiovasculaires.

La règle 11 porte sur l'inobservance d'un régime thérapeutique par une personne assurée pour une situation et un médicament inscrits à l'annexe VII. Des critères précisent l'inobservance (i.e. acquisition de plus ou moins 20 % de la quantité prescrite). Un honoraire de 19,79 \$ est prévu.

La règle 32 prévoit le service de prise en charge de l'ajustement de la dose de médicaments pour l'atteinte de cibles thérapeutiques visant un ou plusieurs des champs thérapeutiques suivants incluant l'hypertension artérielle et la dyslipidémie¹⁷.

Cette activité comporte une rémunération pour la rencontre initiale d'un champ thérapeutique (15,50 \$) ou de deux ou plus (19,50 \$), en plus d'un montant forfaitaire annuel de 40 \$ en deux versements pour un champ thérapeutique et de 20 \$ en deux versements par champ thérapeutique additionnel. Pour être admissible au forfait annuel, le pharmacien doit réaliser au moins deux entrevues de suivi.

On peut lire que « le service de la prise en charge de l'ajustement de la dose de médicaments pour l'atteinte de cibles thérapeutiques inclut les activités suivantes :

- 1) l'acceptation de la prise en charge de la personne assurée et des cibles définies par le médecin;
- 2) la rencontre initiale pour établir le plan de traitement et la fréquence des suivis;
- 3) l'interprétation des résultats des différentes analyses de laboratoire ou des tests requis à la prise en charge. Le coût des tests effectués en pharmacie, le cas échéant, n'est pas inclus dans la rémunération du pharmacien pour le service de la prise en charge;
- 4) la rédaction de l'ordonnance d'ajustement de la médication, le cas échéant;
- 5) l'inscription au dossier de la personne assurée de l'ajustement de la médication, le cas échéant, et de la justification clinique;
- 6) la communication des résultats des analyses de laboratoire ou des tests et, le cas échéant, des ajustements, au médecin et à la personne assurée;
- 7) la réalisation d'entrevues de suivi selon le plan de traitement établi ».

Enfin, la règle 31 prévoit la rémunération du service d'évaluation du besoin de prescription d'un médicament dans les cas pour lesquels aucun diagnostic n'est requis, incluant la cessation tabagique, à raison de 16 \$. Ceci s'applique à raison d'une seule évaluation par année par personne assurée, excluant la prescription de varénicline et de bupropion. La date de l'entrevue pour l'évaluation du besoin de prescription de la personne assurée, la démarche d'évaluation du besoin selon les normes professionnelles en vigueur ainsi que la décision rendue à ladite personne doivent être consignées dans son dossier. Ces renseignements doivent également être versés au registre des ordonnances et une copie doit être fournie à la Régie sur demande.

Enfin, notons que l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires (AQPP) a publié en 2011 un guide pratique pour les interventions du pharmacien auprès de leurs patients hypertendus, appelé *Guide pratique pour une intervention auprès de vos patients, les étapes du suivi de l'hypertension*¹⁸.

Que faire ?

- Assurer le maintien de sa compétence compte tenu de la complexité du champ thérapeutique;
- Prodiguer des soins pharmaceutiques complets aux patients atteints de maladies cardiovasculaires compte tenu des données probantes et de la mortalité/morbidité importante associées aux maladies cardiovasculaires, en ciblant les mesures préventives et thérapeutiques;
- Ajuster proactivement la thérapie médicamenteuse afin d'améliorer les résultats cliniques chez les patients;
- Effectuer un suivi continu des patients atteints de maladies cardiovasculaires, incluant les paramètres cibles (i.e. poids, tension artérielle, fonction rénale, électrolytes, fréquence cardiaque, lipides, glycémie, etc.);
- Réviser périodiquement son modèle de pratique à la lumière des études menées sur les rôles du pharmacien et les retombées de ses interventions, incluant de nouveaux outils de monitoring et objets connectés;
- Se doter de documents d'information adéquats et à jour afin d'informer sa clientèle;
- Évaluer sa pratique ou collaborer à des recherches évaluatives permettant d'évaluer les rôles des pharmaciens et les retombées de leurs interventions dans la prise en charge des maladies cardiovasculaires. ■

Références

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

1. Organisation mondiale de la santé. À propos des maladies cardiovasculaires. [En ligne.] http://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/fr/ (Site visité le 9 novembre 2017.)
2. Organisation mondiale de la santé. Maladies cardiovasculaires. [En ligne.] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/fr/> (Site visité le 9 novembre 2017.)
3. Institut de la statistique du Québec. Bilan démographique. 2016. [En ligne.] <http://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/population-demographie/bilan2016.pdf> (Site visité le 9 novembre 2017.)
4. Conference Board du Canada. Valeur économique de l'élargissement des services pharmaceutiques au Canada. Avril 2017. [En ligne.] <http://www.conferenceboard.ca/e-library/abstract.aspx?did=8722> (Site visité le 9 novembre 2017.)
5. Tsuyuki RT, Houle SK, Charrois TL, Kolber MR, Rosenthal MM, Lewanczuk R, et coll. Randomized trial of the effect of pharmacist prescribing on improving blood pressure in the community: The Alberta clinical trial in optimizing hypertension (RxACTION). *Circulation* 2015; 132 (2): 93-100.
6. Tsuyuki RT, Al Hamarneh YN, Jones CA, Hemmelgarn BR. The effectiveness of pharmacist interventions on cardiovascular risk: The multicenter randomized controlled Rx EACH trial. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67(24): 2855-7.

7. Gouvernement du Canada. Maladies du cœur – santé du cœur. [En ligne.] <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/maladies-coeur-sante-coeur.html> et <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies-chroniques/maladie-cardiovasculaire.html> (Site visité le 9 novembre 2017.)
8. Gouvernement du Canada. Portail canadien des pratiques exemplaires. Maladies cardiovasculaires. [en ligne] <http://cbpp-pcpe.phac-aspc.gc.ca/fr/chronic-diseases/cardiovascular-diseases/> (Site visité le 9 novembre 2017.)
9. Fondation des maladies du cœur et de l'AVC du Canada. [En ligne.] <http://www.coeuretavc.ca/> (Site visité le 9 novembre 2017.)
10. Fondation des maladies du cœur du Québec. [En ligne.] <http://www.hsf.ca/research/fr/fondation-des-maladies-du-c%C5%93ur-du-qu%C3%A9bec> (Site visité le 9 novembre 2017.)
11. Institut national de santé publique. Maladie cardiovasculaire. [En ligne.] <https://www.inspq.qc.ca/publications/sujets/maladie-cardiovasculaire> (Site visité le 9 novembre 2017.)
12. Institut de cardiologie de Montréal. Prévention des maladies cardiovasculaires. [En ligne.] <https://www.icm-mhi.org/fr/prevention-maladies-cardiovasculaires> (Site visité le 9 novembre 2017.)
13. CIRANO. Réduction des maladies cardiovasculaires et dépenses de santé au Québec à l'horizon 2050. [En ligne.] <https://www.cirano.qc.ca/files/publications/2016s-07.pdf> (Site visité le 9 novembre 2017.)
14. Institut national d'excellence en santé et services sociaux. Hypertension artérielle. [En ligne.] <https://www.inesss.qc.ca/activites/protocoles-medicaux-et-ordonnances-nationales/protocoles-medicaux-et-ordonnances-nationales/hypertension-arterielle.html> (Site visité le 9 novembre 2017.)
15. Société québécoise d'hypertension artérielle. Prise en charge systématisée des personnes atteintes d'hypertension artérielle. 2015. 3^e édition. [En ligne.] <http://sqha.hypertension.qc.ca/wp-content/uploads/2015/07/prise-en-charge-3edition.pdf> (Site visité le 9 novembre 2017.)
16. Institut national d'excellence en santé et services sociaux. Dyslipidémies. [En ligne.] <https://www.inesss.qc.ca/activites/protocoles-medicaux-et-ordonnances-nationales/protocoles-medicaux-et-ordonnances-nationales/dyslipidemie.html> (Site visité le 9 novembre 2017.)
17. Ministère de la santé et des services sociaux. Entente MSSS-AQPP 2015-2018. [En ligne.] <http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/manuels/260-pharmaciens/ententeaqppmsss2015.pdf> (Site visité le 9 novembre 2017.)
18. Association québécoise des pharmaciens propriétaires. Guide pratique pour une intervention auprès de vos patients. Les étapes du suivi de l'hypertension 2011. [En ligne.] https://www.monpharmacien.ca/wp-content/themes/aqpp/data/pdf/fr/etapes_suivi_hypertension.pdf (Site visité le 9 novembre 2017.)

9. Sabater-Hernández D et coll. proposent une revue systématique des rôles du pharmacien et des retombées de ses interventions dans la prise en charge des maladies cardiovasculaires. Parmi les énoncés suivants, lequel est faux ?

- A. Cette étude met en évidence 14 interventions du pharmacien communautaire ayant des données probantes dans la prise en charge des maladies cardiovasculaires.
- B. La majorité des interventions a démontré l'avantage de l'entretien individuel pharmacien/patient pour transmettre les informations et les conseils.
- C. La variable la plus fréquemment évaluée est l'adhésion au traitement, suivie des problèmes liés aux médicaments.
- D. Aucune étude n'a clairement établi l'avantage de créer un plan de traitement en collaboration avec le médecin.
- E. L'offre des interventions a été diffusée par les médias sociaux (journaux, télévisions et radio) ou des affiches publicitaires (p. ex., affiches, brochures).

10. Les maladies cardiovasculaires représentent un défi au Canada et une opportunité pour les pharmaciens. Parmi les énoncés suivants, lequel est faux ?

- A. Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité au monde.
- B. D'après le Conference Board du Canada, en ne considérant que le développement des services d'examen et de gestion des traitements avancés des maladies cardiovasculaires par le pharmacien communautaire, les auteurs ont estimé des économies de 1,9 à 19,3 milliards \$ sur 20 ans.
- C. Au Canada, plusieurs organismes soutiennent la prévention et les soins associés aux maladies cardiovasculaires.
- D. Le service de prise en charge de l'ajustement de la dose de médicaments pour l'atteinte de cibles thérapeutiques visant un ou plusieurs des champs thérapeutiques comporte une rémunération pour la rencontre initiale, en plus d'un montant forfaitaire annuel en fonction du nombre de champs thérapeutiques.
- E. Le pharmacien peut évaluer plusieurs fois par année un même patient pour la prescription d'un médicament pour lequel aucun diagnostic n'est requis, dans le cas de la cessation tabagique.



Québec Pharmacie

La référence en formation continue

ÉQUIPE ÉDITORIALE

DIRECTION

ÉDITRICE EXÉCUTIVE, GROUPE SANTÉ

Caroline Bélisle

cbelisle@ensembleiq.com

RÉDACTRICE EN CHEF

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

RÉDACTEUR EN CHEF ADJOINT

Christophe Augé, M. Sc., Ph. D.

DIRECTEUR ADJOINT DE LA RÉDACTION

Christian Leduc

DIRECTEUR ARTISTIQUE

Dino Peressini

CHEF DE PUPITRE WEB

Anne Hébert

COMITÉ DE RÉDACTION

À vos soins

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

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

Place aux questions

Sandra Bélanger, B. Pharm.

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

À votre service sans ordonnance

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

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

Les pages bleues

Delphine Rochefort, Pharm. D., MBA

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

Avez-vous entendu parler de...

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

Pharmacovigilance

Vicky Gélinas, B. Pharm., M. Sc.

Intervenir

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

PUBLICITÉ

DIRECTEURS DE COMPTES

MONTRÉAL

Pauline Shanks

pshanks@ensembleiq.com

Nancy Dumont

ndumont@ensembleiq.com

DIRECTEURS DE COMPTES

TORONTO

Norman Cook

ncook@ensembleiq.com

Marty Rissin

mrissin@ensembleiq.com

Scott Tweed

stweed@ensembleiq.com

DIRECTEUR, SERVICES DE PRODUCTION
ET CONCEPTION

Derek Estey

GESTIONNAIRE DE LA PRODUCTION

Lisette Pronovost

DIRIGEANTS ENSEMBLEIQ

PRÉSIDENT DU CONSEIL
D'ADMINISTRATION

Alan Glass

PRÉSIDENT ET CHEF DE LA DIRECTION

David Shanker

DIRECTEUR DE L'EXPLOITATION
ET DIRECTEUR DE LA MARQUE

Richard Rivera

DIRECTEUR, DÉVELOPPEMENT
COMMERCIAL

Korry Stagnito

PRÉSIDENTE, ENSEMBLEIQ

CANADA

Jennifer Litterick

PRÉSIDENT DES SOLUTIONS
D'ENTREPRISE ET DIRECTEUR
FINANCIER

Ned Bardic

DIRECTEUR DU NUMÉRIQUE

Joel Hughes

DIRECTRICE DES RESSOURCES
HUMAINES

Jennifer Turner

PRÉSIDENT, DIRECTEUR EXÉCUTIF
P2PI

Mike McMahon

SERVICE DE GESTION DES ABONNEMENTS

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

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

quebecpharmacie@professionsante.ca

Québec Pharmacie est diffusée 8 fois l'an.

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



Québec Pharmacie

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

N'hésitez pas à exprimer votre opinion !



cleduc@ensembleiq.com