

#### OBJECTIFS D'APPRENTISSAGE

- Au terme de cette leçon, vous devriez :
1. mieux comprendre l'épidémiologie et la physiopathologie du reflux gastro-œsophagien (RGO) pathologique;
  2. être en mesure d'aider les personnes atteintes de RGO non diagnostiqué à choisir des options thérapeutiques appropriées;
  3. être en mesure d'aider les patients qui viennent de recevoir un diagnostic de RGO à optimiser leur traitement;
  4. être en mesure d'expliquer clairement les conséquences de l'inhibition chronique de la sécrétion acide.

#### INSTRUCTIONS

1. Après avoir lu cette leçon attentivement, étudiez chaque question, puis choisissez la réponse qui vous semble correcte. Encerclez la lettre sur la carte-réponse ci-jointe.
2. La note minimale pour recevoir les UFC est de 70 % (ou 14 bonnes réponses sur 20). Si vous réussissez, vos UFC seront enregistrées auprès de l'Ordre provincial pertinent. (Remarque: dans certaines provinces, il incombe aux pharmaciens eux-mêmes de notifier l'Ordre.)

#### COMMENT RÉPONDRE?

- A. Pour connaître vos résultats immédiatement, répondez en ligne sur le site [www.monportailpharmacie.ca](http://www.monportailpharmacie.ca).
- B. Faites-nous parvenir votre carte-réponse par courrier ou télécopieur au 416-764-3937. Votre carte-réponse sera notée et les Éditions Rogers vous enverront vos résultats par la poste dans un délai de six à huit semaines.

Cette leçon de FC est publiée par le Groupe des publications d'affaires et professionnelles Rogers Media, One Mount Pleasant Rd., Toronto (Ontario) M4Y 2Y5.  
Tél. : 416-764-3916 - Téléc. : 416-764-3931.  
Aucune partie de cette leçon de FC ne peut être reproduite partiellement ou intégralement sans autorisation écrite préalable de l'éditeur. ©2007

#### LE GROUPE PHARMACIE

Québec Pharmacie   
pharmacy practice PharmacyPost



# Traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO) pathologique chez l'adulte : le questionnaire « PASS »

Bill Bartle, B. Sc. Pharm, D. Pharm, FCSHP

Septembre 2007

*L'auteur déclare être un présentateur rémunéré par AstraZeneca; les réviseurs déclarent ne pas être en conflit d'intérêts réel ou potentiel.*

Le reflux gastro-œsophagien est un trouble courant qui impose un fardeau considérable au système de santé canadien. Dans un sondage téléphonique portant sur un millier de Canadiens adultes, environ 17 % des personnes interrogées ont répondu qu'elles avaient éprouvé des brûlures d'estomac au cours des trois mois précédents et 13 % ont fait état de symptômes de modérés à graves chaque semaine<sup>1</sup>. Si les coûts directs annuels (excluant les journées de travail perdues) associés à la prise en charge du RGO aux États-Unis sont évalués à environ 9 milliards \$, on peut estimer qu'ils s'élèvent à au moins 500 millions \$ au Canada. Compte tenu de la forte prévalence de cette affection, des besoins des patients en médicaments d'ordonnance et en vente libre, et des complications pouvant découler d'un traitement inadéquat du RGO, les pharmaciens peuvent jouer un rôle important pour améliorer les résultats du traitement de cette maladie. La présente leçon passe en revue les données probantes actuelles sur le

RGO et fournit ainsi aux pharmaciens une information récente qui leur permettra de participer plus activement au traitement des patients souffrant de RGO. Celles et ceux qui désirent en apprendre davantage pourront prendre connaissance d'autres rapports d'étude publiés récemment sur le sujet<sup>2,3</sup>.

#### DÉFINITIONS

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) se définit comme le retour d'une partie du contenu de l'estomac dans l'œsophage, qui cause des symptômes suffisamment inconfortables pour réduire la qualité de vie ou provoque des lésions de l'œsophage<sup>4</sup>.

Selon une définition consensuelle, les brûlures d'estomac se caractérisent par « une sensation de brûlure rétrosternale qui peut se faire sentir jusque dans le fond de la gorge »<sup>2</sup>. Il importe de tenir compte de cette définition lorsqu'on évalue l'état d'une personne qui demande un médicament en vente libre pour soulager ses brûlures d'estomac. En effet, une étude américaine a

#### LEÇON BÉNÉFICIAIRE D'UNE SUBVENTION À VISÉE ÉDUCATIVE DE :

**AstraZeneca**   
des idées au service de la vie

montré qu'au moins 25 % des personnes qui cherchent un produit pour soulager ce qu'ils appellent « leurs brûlures d'estomac » et à qui on demande de définir précisément ce qu'ils ressentent, décrivent en réalité d'autres symptômes que ceux du RGO. Par conséquent, le pharmacien doit demander aux personnes qui n'ont pas reçu un diagnostic formel de RGO de décrire leurs symptômes et ne leur recommander les produits en vente libre appropriés que lorsque la description qu'elles en font correspond à la définition ci-dessus. Mais surtout, en respectant ce protocole, on pourra éventuellement adresser à temps à un médecin une personne qui présente une douleur cardiaque non encore diagnostiquée.

Le RGO classique se subdivise en deux catégories: œsophagite par reflux et reflux œsophagien non manifeste à l'endoscopie ou reflux œsophagien non érosif. Le reflux du contenu de l'estomac peut entraîner des lésions physiques visibles de l'œsophage inférieur, mais ce n'est pas toujours le cas. L'œsophagite érosive se caractérise par la présence de lésions inflammatoires. Lorsque les symptômes ne sont pas accompagnés de lésions, l'affection porte plutôt le nom de reflux œsophagien non manifeste à l'endoscopie ou de reflux œsophagien non érosif. La majorité des personnes qui souffrent de brûlures d'estomac depuis peu de temps ne seront pas soumises à un examen endoscopique, à moins de présenter des signes alarmants comme des saignements, une dysphagie (difficulté à déglutir) ou une odynophagie (douleur à la déglutition). On sait aussi que l'absence de brûlures d'estomac n'exclut pas la présence d'une œsophagite érosive.

Les manifestations extra-œsophagiennes du RGO sont notamment la toux, les maux de gorge, l'enrouement et une respiration sifflante, qui résultent vraisemblablement de l'irritation constante ou du moins répétée des voies respiratoires supérieures par le reflux acide. Une réévaluation de l'ensemble des symptômes caractéristiques du RGO par un comité d'experts de renommée mondiale a accordé une place plus importante aux symptômes non œsophagiens<sup>4</sup>.

## ÉPIDÉMIOLOGIE

Comme nous l'avons mentionné précédemment, les brûlures d'estomac sont un symptôme couramment signalé dans les sondages effectués en Amérique du Nord et en Europe. Une étude canadienne a montré que l'œsophagite était l'affection la plus couramment

diagnostiquée à l'endoscopie chez les patients présentant des symptômes dyspeptiques que l'on soumettait rapidement à une investigation<sup>5</sup>. Toutefois, le RGO n'est pas courant dans les populations non occidentales. En effet, dans les populations asiatiques, les brûlures d'estomac sont au-delà de deux fois moins fréquentes que dans les populations d'origine caucasienne. Cependant, on ne sait pas si cette différence persiste lorsque les habitants de ces régions émigrent dans les sociétés occidentales.

## FACTEURS DE RISQUE

De nombreuses études ont tenté de déterminer les facteurs de risque du RGO. Les résultats de la plupart d'entre elles sont contradictoires. Il n'est donc pas possible de conclure à l'existence d'un lien formel entre une accentuation des symptômes du RGO et l'âge, le sexe, le tabagisme ou la consommation d'alcool, de chocolat ou de café. On a cependant observé une relation positive, quoique faible, entre l'obésité et les symptômes du RGO<sup>6</sup>. Certains pensent qu'*Helicobacter pylori* aurait un effet protecteur, ce qui pourrait expliquer la plus faible incidence du RGO dans les populations asiatiques.

La fréquence des symptômes du RGO est plus élevée chez les femmes enceintes. En effet, jusqu'à 30 % à 50 % des femmes parvenues au troisième trimestre de leur grossesse éprouvent des brûlures d'estomac.

La plupart des personnes atteintes de sclérodémie, une affection qui se caractérise par des lésions cutanées et articulaires incapacitantes, éprouvent fréquemment des symptômes de reflux en raison d'une fibrose du sphincter inférieur de l'œsophage (SOI).

Comme les études indiquent un fort taux de concordance des symptômes de reflux chez des jumeaux monozygotes, des travaux ont été entrepris pour déceler la présence d'anomalies génétiques en rapport avec le RGO.

Par ailleurs, certains médicaments (*Tableau 1*) qui font diminuer la pression du SOI pourraient entraîner des symptômes de reflux. Toutefois, un grand nombre de ces médicaments ne sont plus couramment utilisés de nos jours ou ne produisent ces effets qu'à la suite d'une administration intraveineuse (p. ex., le diazépam). Il importe de souligner que l'usage à long terme de certains de ces médicaments (*voir le tableau 1*) a été associé à une incidence accrue de cancer de l'œsophage, probablement en raison de leur capacité à provoquer un reflux.

**TABLEAU 1 : Médicaments qui diminuent la pression du sphincter œsophagien inférieur**

Anticholinergiques (médicaments ayant une activité anticholinergique)	Œstrogènes
Bêta-agonistes (y compris par inhalation)	Narcotiques
Inhibiteurs calciques	Progestérone
Diazépam (par voie intraveineuse seulement)	Théophylline

## PHYSIOPATHOLOGIE

Le principal mécanisme sous-jacent du RGO est probablement un dysfonctionnement du SOI – un segment de muscle lisse de l'œsophage distal qui se contracte pour produire une pression plus élevée que celle de l'intérieur de l'estomac. Ce mécanisme agit comme une barrière physiologique pour empêcher le contenu de l'estomac de remonter dans l'œsophage. Il y a de brefs moments où ce sphincter se relâche lorsqu'il n'y a pas de déglutition ni de péristaltisme. On appelle ces moments « relâchements transitoires du sphincter œsophagien inférieur (RTSOI) ». Chez des patients souffrant de RGO, on a constaté une augmentation de la fréquence et de la durée de ces RTSOI en association avec le reflux du contenu gastrique. L'œsophage est donc exposé au contenu gastrique acide pendant de plus longues périodes. Ces RTSOI sont probablement la principale raison pour laquelle les patients développent une œsophagite érosive.

On a aussi constaté que l'exposition de l'œsophage au contenu acide était moindre chez les patients souffrant de RGO non érosif, comparativement à ceux qui présentaient une œsophagite. Dans le cas du RGO non érosif, les symptômes pourraient être attribuables à une hypersensibilité viscérale de l'œsophage, à une résistance tissulaire anormale, à des contractions soutenues de l'œsophage ou à une association de ces facteurs<sup>1</sup>.

Une augmentation de la distension gastrique, qui résulte soit d'un vidage gastrique tardive ou d'une pression intra-abdominale élevée, comme chez les femmes enceintes ou les personnes obèses, peut aussi provoquer des symptômes de reflux.

## COMPLICATIONS

Les complications du RGO chronique sont notamment les saignements résultant de l'érosion et de l'ulcération de l'œsophage, la sténose de l'œsophage et l'œsophage de Barrett.

Le RGO fréquent et grave est un important facteur de risque de cancer de l'œsophage – le deuxième type de cancer dont la fréquence augmente le plus rapidement en Amérique du Nord.

L'œsophage de Barrett, qui est le plus important facteur de risque à l'origine de l'adénocarcinome œsophagien, se caractérise par le développement d'un épithélium cylindrique spécialisé qui remplace l'épithélium pavimenteux normal. Cependant, chaque année, moins de 1 % des patients qui présentent un œsophage de Barrett développent un adénocarcinome. Comme aucun signe clinique ne permet de déceler la présence d'un œsophage de Barrett, il faut avoir recours à une endoscopie et à une biopsie. On recommande aux patients qui souffrent de RGO depuis longtemps (5 à 10 ans) de se soumettre à un suivi endoscopique même si leurs symptômes sont maîtrisés. Cependant, une étude autopsique réalisée par la clinique Mayo révèle que sur 20 patients présentant un œsophage de Barrett, 1 seul avait reçu un diagnostic clinique.

## DIAGNOSTIC

Pour diagnostiquer le RGO classique, il faut procéder à une anamnèse complète de la symptomatologie. Une réponse complète ou satisfaisante à la pharmacothérapie permet généralement de confirmer le diagnostic. On réserve habituellement les épreuves diagnostiques (*Tableau 2*) aux patients qui ne répondent pas à l'essai d'un agent thérapeutique approprié, aux patients qui ont des symptômes alarmants comme la dysphagie, des saignements ou de l'anémie, aux patients dont les symptômes apparaissent après 55 ans ou à ceux dont la présentation est atypique. Le repas baryté est probablement l'épreuve la plus couramment utilisée par les omnipraticiens pour le dépistage du RGO. Pour leur part, les gastroentérologues ont plus souvent recours à l'endoscopie et, à l'occasion, à la mesure de la pression (manométrie) à divers endroits de l'œsophage. Toutefois, seule l'endoscopie permet de

détecter les lésions inflammatoires et les saignements mineurs.

Selon le plus récent rapport de la Conférence consensuelle canadienne sur la prise en charge du RGO chez l'adulte<sup>2</sup>, les patients souffrant de dysphagie peuvent être traités au moyen d'un IPP pendant deux à quatre semaines. Si les symptômes persistent, il faut alors procéder à un examen endoscopique.

## TRAITEMENT

Le traitement initial du RGO doit reposer à la fois sur la fréquence et sur la gravité des symptômes ainsi que sur la présence de signes alarmants. Selon la description des symptômes, le traitement aura pour objectif de soulager les symptômes, de guérir une œsophagite ou de prévenir toute complication.

### Les traitements en vente libre

Il est possible que les personnes qui souffrent de brûlures d'estomac occasionnelles et imprévisibles utilisent déjà un médicament en vente libre qu'ils ont choisi eux-mêmes ou qu'un pharmacien leur a recommandé. Une fois que vous avez établi avec un certain degré d'assurance que les symptômes de ces clients sont bien attribuables à des brûlures d'estomac, vous pouvez leur recommander un médicament qui leur procurera un soulagement immédiat, comme un antiacide ou un alginat. Les personnes qui n'ont pas un de ces produits sous la main quand ils éprouvent des brûlures d'estomac peuvent obtenir un certain soulagement en mâchant de la gomme<sup>7</sup>. Le fait de mâcher de la gomme augmente la sécrétion de salive, ce qui peut neutraliser le reflux acide et en débarrasser l'œsophage.

Les personnes qui éprouvent des brûlures d'estomac prévisibles mais occasionnelles peuvent bénéficier d'un prétraitement par un inhibiteur des récepteurs H<sub>2</sub> à l'histamine en vente libre. Ainsi, les personnes qui n'ont des brûlures d'estomac qu'à la suite d'un repas plus copieux que d'habitude – lorsqu'ils mangent au restaurant par exem-

ple – ou après un repas plus susceptible de provoquer des reflux (p. ex., ailes de poulet épicées accompagnées de bière) peuvent prendre une ou deux doses d'un inhibiteur des récepteurs H<sub>2</sub> à l'histamine en vente libre 30 à 60 minutes avant de manger. Ils peuvent aussi prendre de l'oméprazole en vente libre (ce médicament est en vente libre aux États-Unis et dans certains pays de l'Union européenne).

Une revue systématique<sup>8</sup> publiée récemment qui a évalué l'efficacité des antiacides en vente libre, de l'alginat et des inhibiteurs des récepteurs H<sub>2</sub> à l'histamine dans le traitement du RGO a montré qu'ils procurent tous un soulagement plus efficace des symptômes qu'un placebo. Cependant, presque tous les sujets de ces essais cliniques ne souffraient que de brûlures d'estomac occasionnelles et de faible intensité.

### Modifications du mode de vie

Il est recommandé aux personnes qui souffrent de brûlures d'estomac ou qui ont reçu un diagnostic d'œsophagite érosive de modifier leur mode de vie. Cependant, la plupart des modifications recommandées (*Tableau 3*) n'ont fait l'objet d'aucune étude appropriée en vue de déterminer leur véritable efficacité ou n'ont pas procuré de bienfaits tangibles aux patients<sup>9</sup>; seule une perte de poids programmée a eu un effet positif sur les symptômes des brûlures d'estomac. Comme beaucoup de modifications aux habitudes de vie peuvent avoir des effets bénéfiques sur d'autres aspects de la santé des personnes qui les prennent, il vaut donc la peine de les essayer.

### Traitement par médicaments d'ordonnance

#### Traitement de courte durée

L'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique est à la base du traitement des patients qui éprouvent des symptômes de RGO fréquents ou de forte intensité. Une étude a montré que la guérison de l'œsophagite était directement liée au temps pendant lequel le pH gastrique reste supérieur à 4<sup>10</sup>. Une revue systématique de la base de données Cochrane récemment publiée<sup>11</sup> a évalué la prise en charge pharmacologique du RGO; les paragraphes suivants en présentent les principaux résultats<sup>11</sup>.

Comparativement au placebo, les antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> ont entraîné un soulagement plus efficace des brûlures d'estomac et une meilleure guérison de

**Tableau 2 : Valeur relative des tests diagnostiques du RGO**

	Repas baryté	Endoscopie	Surveillance du pH	Manométrie
Dysphagie	++	+++	-	+
Lésions de la muqueuse	+	+++	-	-
Quantification du reflux	+	-	+++	-
Symptômes atypiques	+	++	+++	-
Avant une chirurgie	+	+++	+++	+++
+- Valeur diagnostique relative du test				

**Tableau 3 : Conseils relatifs à la modification du mode de vie pour les patients souffrant de RGO\***

• Perdre du poids
• Cesser de fumer
• Réduire sa consommation d'alcool ou cesser d'en consommer
• Éviter de s'étendre après un repas/ ne pas manger juste avant de se coucher
• Éviter les jus d'agrumes
• Porter des vêtements amples
• Surélever la tête du lit
* Voir le texte RGO – reflux gastro-œsophagien

l'œsophagite. Cependant, les patients qui prennent des antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> sur une longue période peuvent développer une tolérance à ces médicaments en quelques semaines. Toutefois, aucune étude n'a été effectuée pour déterminer si une augmentation de la dose chez ces patients pouvait contrer la baisse d'inhibition observée.

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont plus efficaces que les antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> pour soulager les symptômes et guérir l'œsophagite, comme en témoigne le nombre de personnes à traiter qui n'est que de trois, ce qui est excellent. Cela signifie que pour chaque groupe de trois sujets traités par un IPP, l'un d'entre eux obtiendra des bienfaits significativement plus importants avec l'IPP qu'avec un inhibiteur des récepteurs H<sub>2</sub>.

Les IPP entraînent une inhibition supérieure de la sécrétion d'acide gastrique, car ils entravent la dernière étape de la voie métabolique de la sécrétion d'acide, c'est-à-dire la pompe ATPase à ions hydrogène-potassium<sup>12</sup>. Cette enzyme n'est présente que dans un petit nombre de tissus autres que la muqueuse gastrique, ce qui explique en partie pourquoi les IPP ont peu d'effets indésirables. Par ailleurs, contrairement aux antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub>, aucune tolérance à l'effet inhibiteur ne survient avec les IPP.

L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMETS), un groupe d'experts formé de gastro-entérologues, de médecins de famille et de pharmaciens, a passé en revue un certain nombre d'études publiées pour évaluer les bienfaits comparatifs de divers IPP dans la prise en charge du RGO aigu. Le tableau 4 présente les doses initiales équivalentes d'IPP qui

devraient donner des résultats similaires chez une majorité des patients. Des différences en ce qui a trait au métabolisme hépatique de ces médicaments peuvent parfois entraîner chez certains patients des bienfaits accrus pour un IPP par rapport aux autres<sup>13</sup>.

Les participants à la Conférence consensuelle canadienne sur la prise en charge du RGO chez l'adulte de 2004<sup>2</sup> ont formulé plusieurs recommandations consensuelles ou factuelles sur l'usage thérapeutique des IPP et d'autres médicaments dans la prise en charge du RGO (Tableau 5).

#### Traitement d'entretien

De nombreuses personnes qui souffrent de RGO voient réapparaître des symptômes après l'arrêt de leur traitement. Par consé-

**Tableau 4 : Doses équivalentes de divers inhibiteurs de la pompe à protons\***

oméprazole 20 mg
rabéprazole 20 mg
pantoprazole 40 mg
lansoprazole 30 mg
ésoméprazole 20 mg
* Équivalence générale des IPP appuyée par la majorité des études publiées. Certaines études isolées peuvent indiquer qu'un IPP est supérieur à un autre.

quent, nombreux sont ceux qui doivent poursuivre leur traitement pendant une période indéfinie. Une revue systématique des études ayant comparé l'efficacité des antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> à celle des IPP pour prévenir la réapparition des symptômes de RGO ou de l'œsophagite confirme une fois de plus la supériorité des IPP; le taux de rechute de l'œsophagite était de 22 % dans le groupe IPP, comparativement à 58 % dans le groupe ayant reçu un inhibiteur des récepteurs H<sub>2</sub>, le nombre de personnes à traiter étant de 2,5<sup>25</sup>.

#### Traitement intermittent

Plusieurs études se sont penchées sur l'efficacité d'un traitement intermittent par les antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> ou par les IPP sur l'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique. Les schémas posologiques ont été établis sur la base des déclarations de sujets qui disaient ne pas prendre leur médicament tous les jours, mais obtenir néanmoins un soulagement satisfaisant à l'aide de ce médicament.

Dans ces études, les sujets prenaient leur médicament de 30 % à 50 % du temps; le traitement «au besoin» était plus susceptible de maîtriser l'œsophagite ou les symptômes chez les sujets dont la maladie était moins grave<sup>14</sup>. Dans le cadre du traitement «au besoin», les patients prennent leur médicament jusqu'à la disparition de leurs symptômes et recommencent à le prendre lorsque les symptômes réapparaissent.

#### RGO RÉFRACTAIRE

Certains patients qui souffrent de RGO présentent toujours des symptômes ou des signes d'œsophagite visibles à l'endoscopie malgré un traitement qui semble approprié. Il convient de réévaluer ces patients pour déterminer s'ils tireraient avantage d'un traitement plus énergique, s'ils prennent quelque chose qui est susceptible d'interférer avec leur IPP ou leur antagoniste des récepteurs H<sub>2</sub>, ou si leurs symptômes pourraient être attribuables à d'autres causes.

La plupart des IPP sont métabolisés par les isoenzymes 2C19 du cytochrome P450. Une variante génétique de cette enzyme, qui entraîne un métabolisme accru des IPP (p. ex., oméprazole, lansoprazole et pantoprazole), est présente chez un certain pourcentage de patients; des études ont montré que les patients qui possèdent cette enzyme «superefficace» sont plus susceptibles de présenter une œsophagite ou des symptômes persistants<sup>15</sup>. Comme le métabolisme de l'ésoméprazole et du rabéprazole semble moins dépendre de l'enzyme 2C19, les patients qui prennent l'un ou l'autre de ces deux agents peuvent répondre à une dose normale. À l'heure actuelle, il n'existe sur le marché aucun test permettant de détecter ces patients, mais il pourrait y en avoir un dans le courant de l'année prochaine. Les patients qui ne répondent pas à la dose habituelle d'un IPP devraient empiriquement prendre une dose deux fois plus élevée, selon une posologie de deux fois par jour. Même si on conseille généralement aux patients de prendre leur IPP 30 minutes avant un repas pour que le médicament puisse inhiber les enzymes produisant l'acide gastrique en réponse à la consommation d'aliments, rien n'indique que ce schéma thérapeutique est le plus efficace; il peut même être inapproprié, car ces agents ont souvent un enrobage gastro-résistant qui peut retarder leur absorption au-delà de 30 minutes. En cas d'usage chronique, il peut être moins

**Tableau 5 : Principales recommandations pharmacothérapeutiques issues de la Conférence consensuelle canadienne sur la prise en charge du RGO chez l'adulte**

- La réponse symptomatique au traitement initial par un inhibiteur de la sécrétion acide doit être évaluée quatre à huit semaines après le début du traitement.
- L'administration d'un IPP deux fois par jour n'est habituellement pas nécessaire comme traitement initial des symptômes caractéristiques du RGO.
- Chez les patients qui ont encore des symptômes graves malgré la prise d'une dose standard d'IPP une fois par jour, on peut passer à une dose standard deux fois par jour.
- Chez les patients qui souffrent d'une œsophagite grave, on peut administrer une dose standard d'IPP deux fois par jour.
- Les agents prokinétiques ou qui stimulent la motilité ne sont pas recommandés, qu'ils soient administrés seuls ou conjointement avec des antisécrotoires gastriques, pour le traitement initial de routine du RGO.
- On peut interrompre le traitement d'une personne dont les symptômes de reflux ont bien répondu à une dose normale d'IPP afin de vérifier si elle a besoin ou non d'un traitement continu.
- Le traitement d'entretien à long terme doit être administré à la plus faible dose et à la plus faible fréquence nécessaires pour assurer une maîtrise optimale des symptômes.
- Le traitement antisécrotoire au besoin est une stratégie acceptable de prise en charge à long terme de certains patients souffrant de RGO.

RGO – reflux gastro-œsophagien  
IPP – inhibiteur de la pompe à protons

important de synchroniser la prise du médicament et les repas.

Il a été démontré que le millepertuis diminue les concentrations plasmatiques d'oméprazole<sup>16</sup>. La prise concomitante de millepertuis risque donc de réduire l'efficacité de cet IPP. Jusqu'à preuve du contraire, nous devons considérer qu'il s'agit d'un effet caractéristique de la classe des IPP et, dans la mesure du possible, recommander aux patients de cesser de prendre ce produit naturel.

Les personnes qui souffrent d'un RGO non érosif sont moins susceptibles d'avoir une réponse symptomatique aux inhibiteurs de la sécrétion d'acide gastrique que celles qui sont atteintes de la forme érosive de la maladie<sup>17</sup>. On pense que l'œsophage de ces patients pourrait être hypersensible au reflux acide physiologique, un peu comme les patients atteints de dyspepsie non ulcéreuse ou du syndrome du côlon irritable (SCI), qui éprouvent des symptômes mais n'ont aucune maladie démontrable. On pense que ces patients pourraient tirer avantage d'une faible dose d'un antidépresseur, comme ceux qui sont atteints du SCI, mais cela reste à étudier. On n'a pas encore élucidé le mécanisme qui procure ce bienfait.

### LE TEST PASS

Des études ont montré que les médecins peuvent surestimer les bienfaits des IPP et que les patients peuvent ne pas signaler qu'ils continuent d'éprouver des symptômes relatifs aux voies digestives supérieures<sup>18</sup>.

Même s'il existe des questionnaires de recherche validés qui évaluent les symptômes des voies digestives supérieures et leur réponse au traitement, aucun de ces questionnaires n'a été spécialement conçu pour dépister en pratique clinique les personnes qui ont des symptômes persistants en cours de traitement et pour déterminer si ces symptômes pourraient répondre à un traitement inhibiteur de la sécrétion acide plus puissant. Un groupe de gastro-entérologues canadiens a mis au point et validé un questionnaire bilingue pour évaluer l'efficacité des IPP (le questionnaire PASS). Ce questionnaire comporte cinq questions faciles (Tableau 6). Les patients qui ont répondu par l'affirmative à une ou plusieurs de ces questions sont passés à l'oméprazole à 40 mg une fois par jour pendant quatre semaines, puis ils ont de nouveau été soumis au questionnaire. Un sondage effectué auprès de ces patients a montré que près de 50 % d'entre eux prenaient des médicaments en vente libre en plus de l'IPP qui leur avait

été prescrit. Au bout des quatre semaines, les symptômes avaient complètement disparu chez un tiers des patients qui avaient pris de l'oméprazole. Comme il s'agissait d'une étude sans insu, il n'a pas été possible de conclure que le passage à l'oméprazole est plus efficace qu'une double dose de l'IPP que prend le patient. Toutefois, cette étude permet de penser que le changement d'IPP peut entraîner la résolution des symptômes persistants chez une certaine proportion de patients<sup>19</sup>. Le questionnaire PASS ne nécessite aucune expertise particulière et on recommande aux pharmaciens de poser les cinq questions de ce questionnaire aux patients qui viennent renouveler leur ordonnance d'IPP.

### EFFETS INDÉSIRABLES DE L'INHIBITION DE LA SÉCRÉTION ACIDE ET DES MÉDICAMENTS CONTRE LE RGO

Lorsqu'on évalue l'efficacité d'un traitement contre le RGO, il faut également déterminer si le patient tolère le médicament. La prise occasionnelle et intermittente de médicaments en vente libre réduit au minimum les risques d'effets indésirables graves associés à ces médicaments. Précisons toutefois qu'il faut déconseiller la prise quotidienne d'antiacides à base de magnésium aux personnes souffrant d'une maladie rénale.

Les médicaments de la classe des IPP sont généralement très bien tolérés lors d'un traitement de courte durée, probablement parce qu'il s'agit de molécules qui ne sont pas très réactives sur le plan chimique et que leur enzyme cible, l'H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase, n'est présente que dans un petit nombre d'autres tissus. Les effets indésirables énumérés dans la monographie de ces médicaments, comme les céphalées, la diarrhée et les douleurs abdominales, ont été aussi fréquemment signalés par les sujets qui recevaient un placebo lors des essais cliniques. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'avertir les utilisateurs

**Tableau 6 : Questionnaire PASS (modifié pour le RGO)**

1. Avez-vous toujours des symptômes de RGO?
2. En plus du médicament qui vous a été prescrit, prenez-vous l'un des médicaments suivants pour soulager vos symptômes? Antiacides, inhibiteurs des récepteurs H <sub>2</sub> , médicaments stimulant la motilité, Gaviscon <sup>MD</sup> , Pepto-Bismol <sup>MD</sup> .
3. Vos brûlures d'estomac perturbent-elles votre sommeil?
4. Devez-vous modifier vos habitudes alimentaires (solide et liquide) en raison de vos brûlures d'estomac?
5. Vos brûlures d'estomac nuisent-elles à vos activités à un moment ou à un autre de la journée?
PASS – PPI Acid Suppression Symptom IPP – inhibiteur de la pompe à protons

qu'ils peuvent éprouver certains effets indésirables lorsqu'ils prennent un IPP.

La puissante inhibition de la sécrétion d'acide gastrique qui résulte de la prise d'un IPP peut entraîner certains effets indésirables dont les manifestations cliniques peuvent affecter un faible pourcentage d'utilisateurs. Comme l'activité antisécrétoire des IPP diminue l'absorption du calcium<sup>20</sup>, le risque de fractures ostéoporotiques peut s'en trouver accru. L'existence d'une relation entre ces deux facteurs pourrait probablement être établie en rapprochant des grandes bases de données comportant des renseignements sur les ordonnances et sur les résultats cliniques. En attendant, on n'a pas de conseils utiles à donner aux utilisateurs quant à l'éventualité de cet effet indésirable.

On sait par ailleurs que l'inhibition de la sécrétion acide qui découle de la prise d'un IPP fait diminuer le taux de vitamine B<sub>12</sub>, ce qui risque de provoquer une anémie pernicieuse chez un petit nombre de personnes.

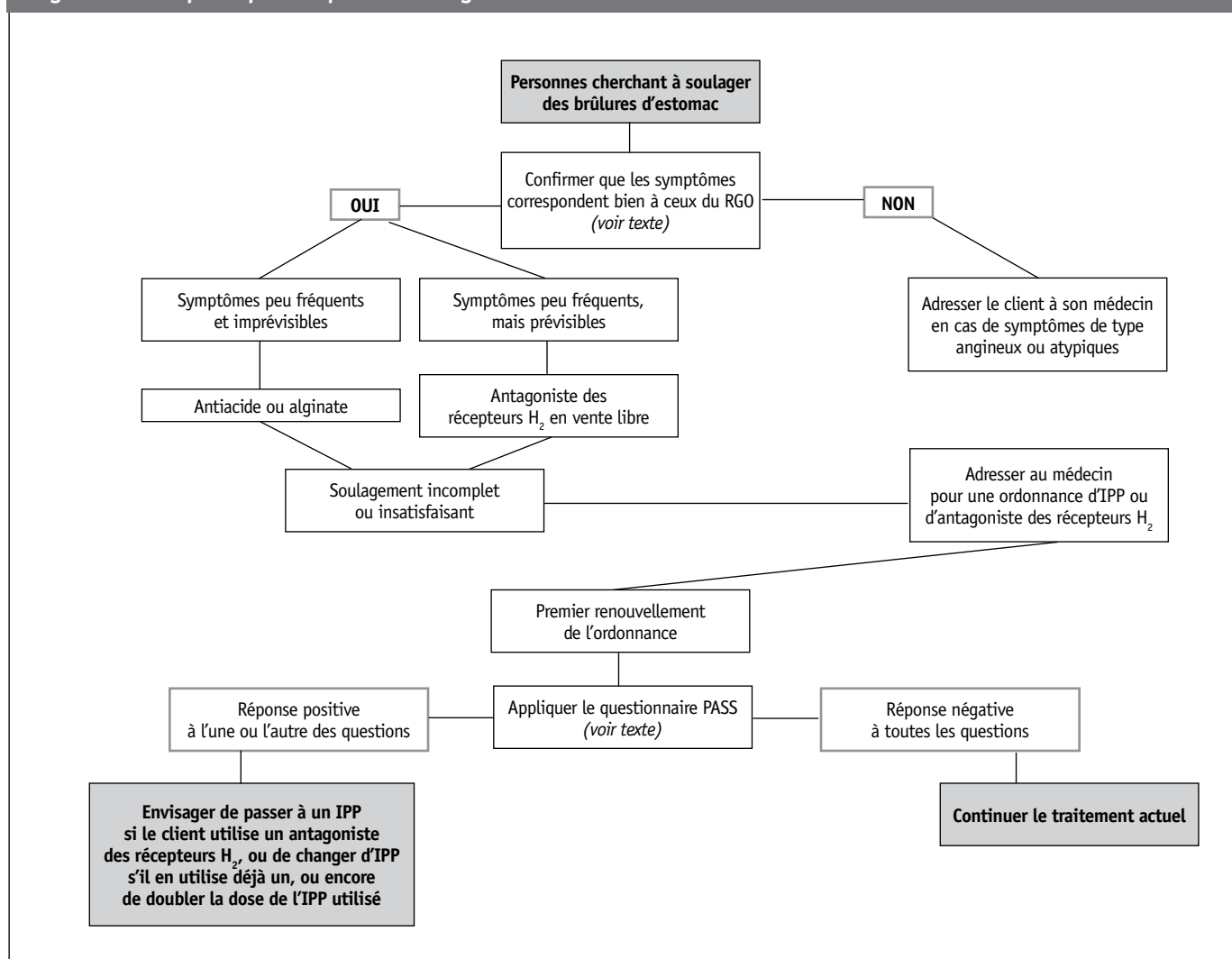
Comme il est peu probable que cela se produise, il n'est pas recommandé d'effectuer une mesure des taux de vitamine B<sub>12</sub> avant d'instaurer un traitement par un IPP.

On sait que l'acide gastrique est un important mécanisme de défense contre l'ingestion d'éventuels agents pathogènes. Par conséquent, on a émis l'hypothèse que certaines infections gastro-intestinales ou générales pourraient survenir à la suite d'une forte inhibition de la sécrétion d'acide gastrique. À cet égard, on trouve dans la littérature médicale des rapports isolés portant sur la colonisation des voies digestives supérieures par des bactéries ou des champignons. Plus récemment, des inhibiteurs de la sécrétion d'acide gastrique ont été associés à une fréquence accrue de pneumonies<sup>21</sup> et de diarrhées à *Clostridium difficile* extra-hospitalières<sup>22</sup>. Bien que cette association soit biologiquement plausible, les deux études en question présentent des

lacunes sur le plan méthodologique qui limitent l'établissement d'une relation causale solide entre ces deux infections et la prise du médicament. Une fois de plus, il n'est pas nécessaire pour l'instant d'informer les utilisateurs de la possibilité d'un tel effet.

Les IPP et les inhibiteurs des récepteurs H<sub>2</sub> n'ont pas été homologués par la plupart des organismes de réglementation pour un usage pendant la grossesse. Le suivi, par des groupes comme Motherisk, des femmes exposées à ces médicaments au début de leur grossesse<sup>23</sup> n'a révélé aucune augmentation des taux de malformations lorsque les fœtus ont été exposés à l'oméprazole ou à la ranitidine au cours des huit premières semaines de la gestation. Cependant, il est probable que le besoin de prendre ces médicaments se manifeste vers la fin de la grossesse lorsque la fréquence des cas de RGO augmente considérablement. Il importe donc d'évaluer individuellement les avantages du traitement et les risques en-

### Algorithme simplifié pour la prise en charge des nouveaux cas de RGO



courus par la prise de ces médicaments au cours du dernier trimestre de la grossesse. Si une décision dans ce sens s'impose à la fin de la grossesse, une prise au besoin limiterait l'exposition du fœtus à ces médicaments.

À l'exception de la cimétidine, le risque d'interactions médicamenteuses d'importance clinique avec chacun des médicaments utilisés couramment pour le traitement du RGO est assez faible<sup>24,25</sup>.

## RÉSUMÉ

Le RGO est l'affection liée à la sécrétion d'acide dont la prévalence est la plus élevée en Amérique du Nord. Il résulte le plus souvent d'un dysfonctionnement du sphincter

œsophagien inférieur. Sur le plan clinique, le RGO se manifeste généralement par des brûlures d'estomac. Toutefois, certains symptômes non œsophagiens qui se présentent sous la forme de troubles des voies respiratoires supérieures sont de plus en plus associés à la présence d'un RGO. Un grand nombre de personnes ont recours à l'auto-médication avant de consulter un médecin. Les pharmaciens peuvent donc jouer un rôle important dans la prise en charge appropriée du RGO en demandant à leurs clients une description précise de leurs symptômes et, au besoin, en présence de symptômes inquiétants ou atypiques, en leur conseillant de consulter leur médecin.

Les médicaments en vente libre se sont avérés efficaces pour soulager les symptômes chez les personnes qui éprouvent des épisodes occasionnels de RGO. Cependant, les IPP procurent des bienfaits optimaux à celles qui ont de fréquents épisodes, qui présentent des symptômes graves ou qui souffrent d'une œsophagite confirmée. On recommande vivement de faire un suivi approprié des personnes qui prennent ces médicaments pour s'assurer qu'ils procurent des bienfaits maximaux et un soulagement durable. Le questionnaire PASS modifié peut aider les pharmaciens à évaluer la réponse au traitement de chaque individu.

## RÉFÉRENCES

1. Tougas G, Chen Y, Hwang P et coll. Prevalence and impact of upper gastrointestinal symptoms in the Canadian population: findings from the DIGEST study. *Am J Gastroenterol*, 1999;94:2845-53.
2. Armstrong D, Marshall JK, Chiba N et coll. Canadian consensus conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults - update 2004. *Can J Gastroenterol*, 2005;19:15-35.
3. Moayyedi P, Talley NJ. Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet*, 2006;367:2086-100.
4. Modlin IM, Malfertheiner P, Hunt RH et coll. GERD evaluation. Time for a new paradigm? *J Clin Gastroenterol*, 2007;41:237-41.
5. Thomson ABR, Barkun AN, Armstrong D et coll. The prevalence of clinically significant endoscopic findings in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian Adult Dyspepsia Empiric Treatment-Prompt Endoscopy (CADET-PE) study. *Can J Gastroenterol*, 2003;17:1481-91.
6. Corley DA, Kubo A. Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2006;108:2619-28.
7. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG et coll. Walking and chewing gum reduce postprandial acid reflux. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001;15:151-55.
8. Tran T, Lowry AM, El-Serag HB. Meta-analysis: the efficacy of over-the-counter gastro-oesophageal reflux disease therapies. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006;25:143-53.
9. Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med*, 2006;166:965-71.
10. Hunt RH. The relationship between the control of pH and healing and symptom relief in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 1995;9(Suppl 1):3-7.
11. Khan M, Santana J, Donnellan C et coll. Pharmacological therapies in the short term treatment of oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev* (sous presse).
12. Sachs G, Shin JM, Howden CW. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006;23(Suppl 2):2-8.
13. Schwab M, Klotz U, Hofmann U et coll. Esomeprazole-induced healing of gastroesophageal reflux disease is unrelated to the genotype of CYP2C19: evidence from clinical and pharmacokinetic data. *Clin Pharmacol Ther*, 2005;78:627-34.
14. Zaczyn J, Zamakhshary M, Sketris I et coll. Systematic review: the efficacy of intermittent and on-demand therapy with histamine H2-receptor antagonists or proton pump inhibitors for gastro-oesophageal reflux disease patients. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005;21:1299-312.
15. Desta Z, Zhao X, Shin J-G et coll. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet*, 2002;41:913-58.
16. Wang LS, Zhou G, Zhu B et coll. St. John's wort induces both cytochrome P-450 3A4-catalyzed sulfoxidation and 2C19-dependent hydroxylation of omeprazole. *Clin Pharmacol Ther*, 2004;75:191-7.
17. Dean BB, Gano AD Jr, Knight K et coll. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004;2:656-64.
18. Jones R, Armstrong D, Malfertheiner P et coll. A multinational survey of activities of daily living and GERD in clinical practice. Is prescription therapy adequate? (abstract) *Gastroenterology*, 2003;124(Suppl 1):A505.
19. Armstrong D, van Zanten SJOV, Chung SA et coll. Validation of a short questionnaire in English and French for use in patients with persistent upper gastrointestinal symptoms despite proton pump inhibitor therapy: the PASS (Proton pump inhibitor acid suppression symptom) test. *Can J Gastroenterol*, 2005;19:350-8.
20. O'Connell MB, Madden DM, Murray AM et coll. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *Am J Med*, 2005;118:778-81.
21. Laheij RJJ, Sturkenboom MCJM, Hassing R-J et coll. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA*, 2004;292:1955-60.
22. Dial S, Delaney JAC, Barkun AN et coll. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA*, 2005;294:2989-95.
23. Lalkin A, Loebstein R, Addis A et coll. The safety of omeprazole during pregnancy: a multicentre prospective controlled study. *Am J Obstet Gynecol*, 1998;179:727-30.
24. Dent J, Armstrong D, Delaney B et coll. Symptom evaluation in reflux disease: workshop background, processes, terminology, recommendations, and discussion outputs. *Gut*, 2004;53(Suppl 4):iv1-24.
25. Donnellan C, Sharma N, Preston C et coll. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux esophagitis and endoscopic negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 2004: CD003245.

## QUESTIONS

1. Quel pourcentage approximatif des clients qui fréquentent votre pharmacie est susceptible d'éprouver des brûlures d'estomac sur une base hebdomadaire?
  - a) 5 %
  - b) 15 %
  - c) 50 %
  - d) 75 %
  - e) 90 %
2. Une personne qui souffre de brûlures d'estomac devrait vous donner la description suivante de ses symptômes:
  - a) Lourdeur dans la poitrine qui se manifeste après un repas
  - b) Haut-le-cœur provoqués par la déglutition des aliments
  - c) Sensation de brûlure rétrosternale qui peut se faire sentir jusque dans le fond de la gorge
  - d) Sensation nauséuse persistante avant de manger
  - e) Sensation de brûlure dans le fond de la gorge tous les matins.
3. Lequel des symptômes suivants NE SERAIT PAS considéré comme une manifestation extraœsophagienne du RGO?
  - a) Écoulement nasal
  - b) Toux
  - c) Respiration sifflante
  - d) Mal de gorge
  - e) Enrouement
4. Laquelle des personnes suivantes est le MOINS susceptible d'éprouver des symptômes de RGO?
  - a) Homme américain de 45 ans
  - b) Femme canadienne de 33 ans
  - c) Femme italienne de 61 ans
  - d) Homme chinois de 41 ans

## QUESTIONS suite

5. Lequel des facteurs de risque suivants est plus fortement associé à la présence d'une œsophagite par reflux?

- a) Le tabagisme
- b) l'obésité
- c) L'âge
- d) La consommation d'alcool
- e) L'ulcère gastroduodénal

6. Lequel des états suivants favorise l'apparition de brûlures d'estomac?

- a) La cirrhose
- b) L'insuffisance cardiaque congestive
- c) La grossesse
- d) La ménopause
- e) La maladie intestinale inflammatoire

7. Lequel des médicaments suivants est le plus susceptible de provoquer des brûlures d'estomac?

- a) La phénytoïne
- b) Le glyburide
- c) Le diltiazem
- d) Le ramipril
- e) L'acétaminophène

8. De quel problème de santé souffrent la majorité des personnes qui se plaignent de brûlures d'estomac?

- a) Hernie hiatale
- b) Retard de la vidange gastrique
- c) Hypertrophie du cœur
- d) Nombre accru de relâchements transitoires du sphincter œsophagien
- e) Plus faible fréquence des contractions péristaltiques œsophagiennes

9. Laquelle des manifestations suivantes n'est pas considérée comme une complication à long terme du RGO?

- a) Ulcères de l'œsophage
- b) Sténose de l'œsophage
- c) Cancer de l'œsophage
- d) Œsophage de Barrett
- e) Varices œsophagiennes

10. De quelle manière diagnostique-t-on le RGO dans la majorité des cas?

- a) Par une anamnèse précise des symptômes
- b) Par la mesure du pH dans l'œsophage
- c) Par une endoscopie

- d) Par un repas baryté
- e) Par une biopsie

11. Lequel des symptômes suivants est considéré comme une manifestation alarmante du RGO nécessitant un examen endoscopique?

- a) Brûlures d'estomac nocturnes
- b) Difficulté à avaler
- c) Salivation accrue
- d) Toux après les repas
- e) Nausées

12. Lequel des médicaments suivants est le plus approprié pour soulager des brûlures d'estomac occasionnelles et non prévisibles?

- a) L'oméprazole
- b) La famotidine en vente libre
- c) La ranitidine en vente libre
- d) Le Pepto-Bismol<sup>MD</sup>
- e) Un antiacide

13. Laquelle des mesures suivantes visant à modifier le mode de vie est la plus susceptible d'atténuer les symptômes du RGO?

- a) Diminution de la consommation de tabac
- b) Diminution de la consommation d'alcool
- c) Port de vêtements amples
- d) Perte de poids chez les personnes en surpoids
- e) Diminution de la consommation de jus d'agrumes

14. Comparativement aux inhibiteurs des récepteurs H<sub>2</sub>, tous les énoncés suivants sur les IPP sont exacts, SAUF UN, lequel?

- a) Inhibition plus efficace de la sécrétion acide
- b) Guérison plus efficace de l'œsophagite
- c) Aucune tolérance à l'inhibition de la sécrétion acide
- d) Développement accru de *H. pylori*

15. Quelle est la durée minimale de l'essai d'un IPP dans le traitement initial du RGO?

- a) Une semaine
- b) Trois mois
- c) Un an
- d) De quatre à six semaines

16. Lequel des produits suivants entraîne une diminution prouvée des taux plasmatiques d'oméprazole?

- a) Les œstrogènes
- b) Le diclofénac
- c) Le millepertuis
- d) Le ginkgo biloba
- e) La gabapentine

17. Une réduction de l'efficacité des IPP pourrait être attribuable à une variation génétique de laquelle des enzymes suivantes?

- a) Le cytochrome P450 3A4
- b) La H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase
- c) Le cytochrome P450 2C9
- d) Le cytochrome P450 2C19
- e) La glucuronyltransférase

18. Laquelle des questions suivantes est la MOINS importante à poser à un patient qui vient à la pharmacie pour un premier renouvellement d'une ordonnance d'IPP?

- a) Prenez-vous votre médicament avec des aliments?
- b) Avez-vous encore des symptômes de RGO?
- c) Les brûlures d'estomac perturbent-elles votre sommeil?
- d) Prenez-vous votre médicament tous les jours?
- e) Devez-vous prendre un antiacide à l'occasion?

19. La prise d'un IPP réduit l'absorption de quelle substance?

- a) La vitamine K
- b) Le magnésium
- c) Le calcium
- d) La thiamine
- e) Les acides gras oméga-3

20. Selon les monographies d'IPP, les céphalées et la diarrhée sont les effets indésirables les plus couramment observés. Lequel des énoncés suivants serait le conseil le plus approprié à donner à un patient qui prend un IPP pour la première fois?

- a) Appelez immédiatement votre médecin si vous avez mal à la tête.
- b) Les IPP n'entraînent généralement pas d'effets indésirables immédiats ou graves. Appelez-moi si vous éprouvez un effet inhabituel.
- c) En cas de diarrhée, cessez immédiatement de prendre votre médicament.
- d) Prenez un supplément vitaminique lorsque vous prenez ce médicament.

## COMITÉ DE RÉDACTION

### À propos de l'auteur

Bill Bartle, B. Sc. Pharm, D. Pharm, FCSHP, coordinateur clinicien, Sunnybrook Health Sciences Centre, Université de Toronto, a enseigné la thérapeutique en gastroentérologie à des étudiants en pharmacie et en médecine pendant 25 ans et il a fait des recherches dans le domaine de la

toxicité gastrique des AINS. Il a participé au Canadian Dyspepsia Working Group pendant plus de 12 ans et il a été invité participant à la dernière Conférence de consensus canadienne sur la prise en charge du RGO chez l'adulte.

### Révision

Toutes les leçons sont révisées par des pharmaciens pour assurer la précision, l'intégralité et la pertinence du contenu conformément à l'exercice actuel de la pharmacie.

### Coordonnatrice de la FC

Sheila McGovern, Toronto (Ontario)

Cette information est publiée par Les Éditions Rogers Limitée, One Mount Pleasant Rd., Toronto, (Ontario) M4Y 2Y5. Tél.: 416-764-2000. Télécopieur: 416-764-3931.

Ce document ne peut être reproduit, en tout ou en partie, sans l'autorisation écrite de l'éditeur ©2007



# POUR RÉPONDRE EN LIGNE À CETTE LEÇON DE FORMATION CONTINUE

Si vous avez déjà ouvert une session dans notre PROGRAMME DE FC EN LIGNE, veuillez revenir à la page «Leçons disponibles en ligne» et cliquez sur «Lien vers les questions» correspondant à cette leçon de FC.

Si vous n'avez pas encore ouvert une session, mais que vous êtes inscrit à notre PROGRAMME DE FC EN LIGNE, veuillez cliquer ici :

<http://ce.pharmacygateway.com/Pharmacie/login/index.asp>

Si vous ne vous êtes pas encore inscrit à notre PROGRAMME DE FC EN LIGNE et si vous désirez répondre aux questions en ligne, veuillez cliquer ici :

<http://ce.pharmacygateway.com/Pharmacie/login/adduser.asp>

Pour toute question, veuillez communiquer avec :

(formation continue de Pharmacy Practice, de Pharmacy Post, du Centre Novopharm de FC sur l'observance thérapeutique, d'autres FC approuvées par le CCEPP ou de Tech Talk [anglais] ou Coin Technipharm [français])

Mayra Ramos

Fax : (416) 764-3937

Courriel : [mayra.ramos@rci.rogers.com](mailto:mayra.ramos@rci.rogers.com)

(pour Québec Pharmacie et L'actualité pharmaceutique)

Stéphane Paradis

Fax : (514) 843-2183

Courriel : [stephane.paradis@rci.rogers.com](mailto:stephane.paradis@rci.rogers.com)