

Article rédigé par **Philip Morgan**, pharmacien, Pharmacie Lachance et Morgan, Saint-Jean-sur-Richelieu, et le Dr Stephen Morgan, Clinique de proctologie, Brossard.

Révision : Denis Giroux, pharmacien, M.Sc., chargé de projets scientifiques, Centre de formulations pédiatriques de la famille Rosalind et Morris Goodman du CHU Sainte-Justine.

Remerciements : nous tenons à remercier Mme Valérie Gaëlle Roullin, M. Grégoire Leclair, Mme Amandine Chefson, Mme Mihaela Friciu et toute l'équipe de la plateforme de biopharmacie de l'Université de Montréal pour la réalisation des tests de stabilité ainsi que pour leur soutien à l'élaboration et à l'analyse de ceux-ci. Nous tenons aussi à remercier M. Bertrand Bolduc pour son appui et son apport au lancement du projet.

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts lié à la rédaction de cet article. Le réviseur est propriétaire d'une entreprise spécialisée, entre autres, dans la fabrication de préparations magistrales.

Texte original soumis le 1^{er} novembre 2015.

Texte final remis le 21 juin 2016.

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

Responsable de cette chronique :



Sandra Bélanger, B. Pharm.



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

Comment traiter la fissure anale à l'aide de préparations magistrales ?



Objectifs d'apprentissage

1. Connaître la physiopathologie de la fissure anale et son traitement.
2. Connaître les modalités de préparation et de conservation des magistrales utilisées dans le traitement de la fissure anale.

La fissure est une pathologie du canal anal qui touche environ 7 % à 8 % de la population¹. Quoiqu'elle puisse se traiter de façon plus invasive à l'aide d'injections ou d'une opération, la première ligne de traitement consiste à appliquer des préparations topiques. L'hydrocortisone, la nifédipine et la nitroglycérine sont trois ingrédients de choix pour cette pathologie. Si ces préparations sont faites à partir de bases huileuses, leur date limite d'utilisation et leur efficacité s'en trouveront nettement prolongées.

La fissure anale

La fissure anale se présente comme une lésion du canal anal associée à une hypertonie du sphincter interne. Elle peut être aiguë et superficielle, ou chronique et profonde avec des bords indurés. Les symptômes habituels sont la douleur à la défécation, une sensation de brûlure après la selle et la présence de sang en petite quantité, habituellement sur le papier ou en filet sur la selle. Ces symptômes sont épisodiques et récurrents, très souvent depuis l'adolescence ou même l'enfance. Les crises douloureuses sont souvent liées à la constipation ou à la présence de diarrhées répétées. Le tableau est souvent confondu avec celui des varices hémorroïdaires, et l'examen clinique (toucher rectal, anoscopie, rectoscopie) permet de préciser le diagnostic².

L'hypertonie du sphincter interne est responsable de la douleur, et la gravité de la crise s'évalue par l'intensité du spasme au toucher rectal. Comparativement au tonus normal, l'hypertonie peut être légère, modérée ou sévère².

Traitement : objectifs et méthodes

Le traitement de la fissure anale consiste à corriger le dysfonctionnement du sphincter interne. Dans ce but, il est peu utile d'appliquer un traitement externe (sur la peau) ou intrarectal (suppositoire ou mousse). Le traitement doit viser le sphincter lui-même et par conséquent s'appliquer dans le canal anal. La médication utilisée comprend l'hydrocortisone, les bloqueurs des canaux calciques (nifédipine, diltiazem) et la nitroglycérine. Les objectifs sont de provoquer une relaxation du sphincter interne, de soulager la douleur et d'améliorer la circulation locale afin de permettre la guérison de la fissure. L'utilisation d'un applicateur de calibre adéquat permet aussi de faire une application prolongée (60 secondes) tout en maintenant une légère dilatation du sphincter. On doit aussi viser à corriger la cause sous-jacente (constipation ou diarrhée) et s'assurer d'une bonne hygiène anale.

D'autres techniques plus invasives, parfois utilisées mais rarement nécessaires, sont l'injection de toxine botulinique tous les quatre mois et la sphinctérotomie interne latérale. La première est coûteuse et son effet, temporaire; la seconde doit être

confiée à des mains expertes, à cause du risque d'incontinence si la section du muscle est trop profonde^{2,3,4}.

Dans la plupart des cas, l'utilisation d'une préparation à base d'hydrocortisone, de nifédipine, de diltiazem ou de nitroglycérine corrige le problème. Toutefois, la durée du traitement dépend de la chronicité du tableau clinique : une à deux semaines pour une hypertonie légère, de deux à quatre mois pour une hypertonie sévère. Le soulagement des symptômes est rapide, mais le traitement ne doit pas être cessé prématurément, et l'arrêt du traitement doit se faire progressivement.

Une récurrence peut être observée plusieurs mois, voire plusieurs années après la guérison. Dans ce cas, si le traitement a lieu dès le début des symptômes, il est habituellement de courte durée (de deux à trois semaines)^{6,7,8}.

Choix de la médication

Le choix de la molécule thérapeutique dépend de la gravité du spasme sphinctérien. On réserve l'hydrocortisone à l'hypertonie légère. Dans les cas d'hypertonie sévère, il faut préférer les préparations de nifédipine, diltiazem ou nitroglycérine. Pour la femme qui allaite, il faut choisir le diltiazem. En effet, lorsque cette molécule est prise *per os*, l'exposition de l'enfant est estimée à moins de 1 % de la dose maternelle ajustée au poids⁹. Comme une application de 1 g contient 20 mg, la dose qui pourrait se retrouver dans le lait maternel n'est pas significative. Seule la préparation à base d'hydrocortisone serait sécuritaire en cours de grossesse⁹.

La base de la préparation magistrale est très importante : les bases aqueuses, telles que la base Glaxal^{MD}, sont à éviter à cause de leur faible adhérence et de leur courte persistance dans le canal anal. De plus, leur date limite d'utilisation est nettement moins longue. On doit donc préférer une base huileuse, telle que la gelée de pétrole (Vaseline^{MD}), pour plusieurs raisons :

- facilité d'application;
- adhérence à la paroi du canal anal;
- stabilité de la préparation.

À cet effet, la norme édictée par l'Ordre des pharmaciens du Québec fixe la DLU (date limite d'utilisation) des préparations non aqueuses à six mois¹⁰.

Bien que les préparations magistrales dans une base solide demeurent couramment efficaces jusqu'à six mois, et même au-delà, l'étiquetage informatif dans les pharmacies porte régulièrement la mention « jeter après 1 mois », ce qui engendre des

- Chlorhydrate de diltiazem 2 % (pommade topique)
- Nifédipine 0,5 % (pommade topique)
- Hydrocortisone 2,5 % (pommade topique)
- Nitroglycérine 0,2 % (pommade topique)

coûts importants pour le patient et la société. Nous avons donc voulu vérifier scientifiquement la validité de la norme de l'Ordre des pharmaciens du Québec dans des bases solides huileuses.

Considérations techniques pour le pharmacien

Les préparations magistrales pour le traitement de la fissure anale peuvent généralement être considérées comme des magistrales de catégorie 1 si elles sont préparées pour une quantité équivalente à moins de 50 doses, soit 50 grammes. Ces dernières contiennent certaines substances classées D2A : matières très toxiques ayant d'autres effets. Par contre, la Norme de préparation magistrale non stérile en pharmacie précise que : « Toutes les matières dangereuses visées par le SIMDUT, utilisées pour les préparations magistrales, requièrent que des précautions soient prises pour protéger le manipulateur. Ces précautions varient en fonction de la matière dangereuse utilisée et de la quantité manipulée, c'est-à-dire de l'exposition du manipulateur au produit. Les précautions requises pour les préparations de catégorie 1 (habillement, espace réservé, etc.) peuvent donc être suffisantes pour de petites quantités de matières dangereuses¹⁰. » Elles peuvent ainsi être fabriquées en officine dans l'aire réservée, avec les équipements de base nécessaires à la fabrication de magistrales de cette catégorie : cylindre gradué, balance, spatule, plaque de verre ou tablette de papier parchemin, pilon et mortier. Il sera nécessaire au pharmacien de rédiger une formule maîtresse pour la préparation. Ces formules sont par ailleurs disponibles dans Vigilance Santé^{MD}, dans la liste des magistrales (**tableau I**). Il faut noter ceci : dans un test effectué conjointement avec l'Université de Montréal, toutes ces préparations ont été stables pendant 12 mois à la température de la pièce¹¹. La dégradation des produits étant inférieure à 4 % durant cette période, il est envisageable que la DLU à inscrire lors de la remise au patient soit de 12 mois, en l'informant sur les bonnes pratiques de conservation des médicaments (voir section Conseils au patient en page 5). De plus, pour la nitroglycérine, l'utilisation d'un contenant en plastique ne modifie aucunement la stabilité par rapport à un contenant en verre¹¹. Dans le cas précis de la nifédipine, il est important de noter l'importance de la luminosité. La molécule étant pho-

tosensible, le préparateur devra prendre soin de diminuer au maximum l'intensité lumineuse dans la zone de travail¹².

Prise en charge par les assurances

Qu'en est-il du paiement de la préparation magistrale? De nombreux patients rapportent que leur préparation « n'est pas couverte », et qu'une somme importante leur est demandée.

Voici ce que dit la *Liste des médicaments* (document de février 2014)¹⁴.

3. MÉDICAMENT MAGISTRAL

3.1 Définition

Par médicament magistral, on entend tout médicament qui est préparé en pharmacie d'après une ordonnance, par opposition au médicament officinal, tout préparé.

3.2 Médicament magistral dont le coût est garanti par le régime général

[...]

Une préparation pour usage topique d'un ou plusieurs des produits suivants : acide salicylique, érythromycine, soufre, goudron et hydrocortisone dans une base de crème, d'éthanol, d'onguent, d'huile ou de lotion, à l'exception d'une préparation à base d'hydrocortisone seule dont la concentration est inférieure à 1 %.

[...]

Une préparation topique renfermant du trinitrate de glycéryle, de la nifédipine ou du diltiazem.

[...]

Conseils aux patients

- Prévenir la constipation.
- Éviter les aliments pouvant causer des selles acides ou irritantes (thé, café, cola, agrumes, tomates et aliments épicés).
- Maintenir une bonne hygiène anale en nettoyant quotidiennement la région à l'aide d'un savon non parfumé.
- Toujours se nettoyer les mains avant et après l'utilisation de l'onguent pour prévenir la contamination bactérienne.
- Appliquer l'onguent dans le canal anal (2-4 cm de profondeur) à l'aide du doigt ou d'un dilateur anal.
- Éviter d'exposer l'onguent à la chaleur ou à la lumière.
- La douleur aiguë peut être soulagée par des bains de siège à l'eau chaude sans additif².

Le coût des préparations magistrales utilisées couramment pour les pathologies ano-rectales, soit l'hydrocortisone à 2,5 %, la nifédipine, le diltiazem et la nitroglycérine, est donc garanti par le régime général. Il est important, en revanche, que tous les ingrédients soient présents dans la liste de la RAMQ. Notons qu'à propos de la réclamation, il faut entrer « paraffine blanche molle » comme base utilisée dans le système. En effet, selon la Liste des médicaments de la RAMQ, le numéro d'identification du médicament (DIN) 00902691 correspondant à la paraffine blanche molle n'a pas de prix fixé; le pharmacien peut donc acheter le produit de son choix, qui est alors considéré comme assuré, et le prix payable par la Régie est le prix coûtant du pharmacien. Malheureusement, au moment de la rédaction, la poudre de nifédipine et diltiazem n'étant pas couvertes par le régime public d'assurance médicaments du Québec, les préparations reconnues n'étaient toujours pas admissibles à une prise en charge par le régime général d'assurance médicaments.

Qu'en est-il alors de la participation des assurances privées? Comme leur prise en charge doit être égale ou supérieure à celle de l'assurance publique, les mêmes magistrales doivent être couvertes elles aussi. Voici un extrait d'un document sur l'assurance médicaments:

*« Toutefois, au Québec, dans le domaine de l'assurance médicaments, tous les assureurs privés doivent remplir des conditions minimales en ce qui concerne la couverture qu'ils proposent et la participation financière qu'ils exigent des personnes assurées [...] »*¹⁵

Notons toutefois que certains plans fédéraux (par exemple, ceux de Postes Canada et des Anciens combattants) pourraient avoir le droit de faire exception à cette règle.

Conclusion

L'application d'un onguent reste le traitement de choix pour les fissures anales. Ces onguents n'étant pas disponibles commercialement, il sera nécessaire pour le pharmacien de les préparer de façon magistrale. Selon la norme 2012.01 intitulée *Préparations magistrales non stériles en pharmacie*, les pharmaciens peuvent aisément effectuer celles-ci sur place, économisant ainsi temps et argent pour les patients. De plus, il est à noter que, selon la *Liste des médicaments* de la RAMQ, plusieurs de ces magistrales sont prises en charge par le régime général d'assurance médicaments et la vaste majorité des assureurs privés. ■

Références

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

1. Douglas W Mapel, Michael Schum, et Ann Von Worley. *The epidemiology and treatment of anal fissures in a population-based cohort*. BMC Gastroenterol. 2014; 14: 129. Published online 2014 Jul 16.
2. **Elizabeth Breen, MD, Ronald Bleday, MD. Patient information: Anal fissure (Beyond the Basics)**. <http://www.uptodate.com/contents/anal-fissure-beyond-the-basics>
3. Wendy C. Coats. *Disorders of the Anorectum. Concepts and Clinical Practice, 2-Volume Set, Eight Edition (2014) 1276-1289.e2*. doi:10.1016/B978-1-4557-0605-1.00096-8.
4. Piccinni G, Poli E, Angrisano A, Sciusco A, Testini M. See comment in PubMed Commons below. *Botox for chronic anal fissure: Is it useful? A clinical experience with mid-term follow-up Acta bio-medica: Atenei Parmensis December 2008; 80(3): 238-42.*
5. Wald A, Bharucha AE, Cosman BC, Whitehead WE. *ACG clinical guideline: Management of benign anorectal disorders*. Am J Gastroenterol. 2014 Aug. 109(8): 1141-57.
6. **Jeannette Y. Wick. Anal Fissures: A Real Pain. Pharmacy Times, July 11 2014**. <http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2014/july2014/anal-fissures-a-real-pain>
7. Panagiotis Katsinelos, Jannis Kountouras, George Paroutoglou, Athanasios Beltsis, Grigoris Chatzimavroudis, Christos Zavos, Taxiarchis Katsinelos, Basilis Papaziogas. *Aggressive treatment of acute anal fissure with 0.5% nifedipine ointment prevents its evolution to chronicity*. World J Gastroenterol. 2006 October 14; 12(38): 6203-6.
8. Altomare DF, Binda GA, Canuti S, Landolfi V, Trompetto M, Villani RD. *The management of patients with primary chronic anal fissure: A position paper*. Tech Coloproctol. 2011; 15:135-41.
9. Ferreira E., B. Martin et C. Morin. *Grossesse et allaitement : guide thérapeutique, 2^e éd.*, Montréal, Éditions CHU Ste-Justine, 2013, 1184 p.
10. En coll. *Ordre des pharmaciens du Québec. Préparations magistrales non stériles en pharmacie, norme 2012.01, 2012*, http://www.opq.org/cms/Media/1088_38_fr-CA_0_Norme_2012_01_magistrales_non_steriles.pdf
11. Leclair, G et coll. *Stability of hydrocortisone, nifedipine and nitroglycerin compounded preparations for the treatment of anorectal conditions*. Canadian Journal of Hospital Pharmacy. En attente de parution. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27621496>
12. McCluskey, S. V. et G. J. Brunn (2011). *Nifedipine in compounded oral and topical preparations*. Int J Pharm Compd 15(2): 166-9.
13. *Vigilance Santé^{MD}*. https://www.bibl.ulaval.ca/fichiers_site/portails/pharmacie/norme-vancouver.pdf. Rx Vigilance [Logiciel]. Repentigny : Vigilance Santé. Formulations pour préparations magistrales. [Consulté le 16 juillet 2015.]
14. Québec. *Liste des médicaments*. Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2016. ISBN 978-2-550-75214-1.
15. Régie de l'assurance maladie du Québec. 2016. *Assurance médicaments. Description*. <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/citoyens/assurancemedicaments/Pages/description.aspx>

QUESTION DE



eCortex.ca

Répondez à cette question en vous rendant sur eCortex.

Date limite : 14 novembre 2017. Donne 4 UFC.

2. Parmi les énoncés suivants, lequel est vrai ?

- A.** Le choix de la base est peu important lorsque l'on effectue une préparation magistrale dans le but de traiter une fissure anale, puisqu'elles ont toutes la même capacité d'adhésion.
- B.** La fissure anale étant peu douloureuse, il n'est pas nécessaire de traiter rapidement.
- C.** L'onguent de nitroglycérine 0,2 % peut être préparé dans un pot en plastique (PVC) puisqu'il n'y a pas d'adsorption significative.
- D.** La fissure anale est liée à une hypotonie du sphincter anal interne. Le traitement de la fissure anale a donc pour but de rétablir la tonicité de ce sphincter.
- E.** Pour la majorité des préparations magistrales destinées à traiter les fissures anales dans une base huileuse, la date limite d'utilisation est de 30 jours.