

par Emmanuèle Garnier

Coxibs et complications cardiovasculaires un effet de classe ?

Le Vioxx® (rofécoxib) est-il le seul coxib susceptible de provoquer des complications cardiovasculaires ? La Société canadienne de rhumatologie estime qu'aucune donnée n'a prouvé que d'autres coxibs entraînaient des troubles cardiovasculaires. Mais il y a des voix discordantes dans les hautes sphères de la rhumatologie. Dans le *New England Journal of Medicine*, un chercheur soutient que le rofécoxib et le célécoxib (Celebrex®) ont des mécanismes d'action semblables pouvant causer des complications cardiovasculaires.

Santé Canada enquête actuellement. L'organisme a réclamé aux fabricants des différents coxibs les données recueillies partout dans le monde sur l'innocuité de leur produit. « Nous ne présumons pas que les autres coxibs ne présentent pas de risque, mais en ce moment, il n'y a pas de preuves scientifiques montrant clairement que l'augmentation

du risque de troubles cardiovasculaires soit un effet de classe », précise M^{me} **Jirina Vlk**, de Santé Canada.

Pfizer, de son côté, est persuadée de la sûreté du célécoxib. « Selon les résultats d'une récente étude épidémiologique commandée par la FDA portant sur 1,4 million de patients, les sujets qui ont reçu Celebrex ne présentaient pas un risque accru de manifestations cardiaques », a fait savoir la société.

À la University of Pennsylvania, le D^r **Garret FitzGerald** n'est pas aussi convaincu. Dans un éditorial du *New England Journal of Medicine*, il explique que ses collègues et lui ont découvert que tant le rofécoxib que le célécoxib empêchent la formation de la prostaglandine I₂, une substance hormonale qui inhibe l'agrégation des plaquettes, provoque une vasodilatation et prévient la prolifération *in vitro* des cellules musculaires lisses des vaisseaux. Et contrairement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ordinaires, les coxibs n'empêchent pas la production de thromboxane A₂ qui provoque l'agrégation des plaquettes, la vasoconstriction et la prolifération vasculaire.

« Ainsi, il est possible qu'un seul mécanisme, soit la diminution de la formation de prostaglandine I₂, puisse accroître la pression sanguine, accélérer l'athérogénèse et prédisposer les patients sous coxib à un processus thrombotique excessif à la suite de la rupture d'une plaque athéroscléreuse », indique le chercheur. Et plus le risque de maladie cardiovasculaire du patient est élevé, plus une complication peut apparaître rapidement.

Pas assez de données

L'étude APPROVe confirme-t-elle l'hypothèse du D^r FitzGerald ? Cet essai clinique, qui a entraîné le retrait du

14

1. FitzGerald GA. Coxibs ant cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 1709-11.

ÉCHOGRAPHIES CE MOIS-CI

Coxibs et complications cardiovasculaires un effet de classe ?	14
Étude A to Z traitement intensif par une statine après un syndrome coronarien aigu	16
Étude ACTION innocuité de la nifédipine à longue durée d'action pour les angineux	19
Attention danger ! événements indésirables à surveiller	125
Mises en garde un taux d'hémoglobine de 120 g/l chez les patients cancéreux	128
l'antiépileptique Lamictal et les contraceptifs oraux	131

Recommandations de la Société canadienne de rhumatologie

Bien qu'il n'existe pas d'études sur le traitement de remplacement idéal du Vioxx, la Société canadienne de rhumatologie demande aux professionnels de la santé de tenir compte des éléments suivants avant de prescrire à leurs patients un nouvel analgésique, tel qu'un AINS ou un autre coxib :

- Jusqu'à présent, aucune donnée ne prouve que d'autres AINS ou coxibs ont causé des incidents cardiovasculaires similaires à ceux auxquels a été associé le rofécoxib. Pfizer a effectué un essai à répartition aléatoire semblable à l'étude APPROVe, qui comparait une forte dose de célécoxib à un placebo et n'a observé aucune augmentation du taux d'infarctus du myocarde¹.
- Les AINS, tels que l'ibuprofène et l'indométacine, qui sont principalement des inhibiteurs sélectifs de la COX-1 pourraient diminuer l'efficacité de l'aspirine pour prévenir les troubles thrombotiques artériels². Les AINS qui sont des inhibiteurs plus sélectifs de la COX-2 (diclofénac, étodolac, nabumétone, méloxicam) sont moins susceptibles d'avoir de tels effets.
- Lorsque les patients choisissent un autre AINS ou un nouveau coxib, leur risque d'accidents artériels thrombotiques (accident cérébral vasculaire et infarctus du myocarde) devrait être évalué.
- Le médecin devrait évaluer le risque d'ulcères et de saignements gastro-intestinaux des patients et surtout leur risque d'avoir d'autres maladies pouvant les rendre incapables de tolérer ces effets secondaires. Si c'est le cas, ces personnes auront besoin d'un coxib ou d'un inhibiteur de la pompe à protons (ésoméprazole, lansoprazole, oméprazole, pantoprazole) en conjonction avec un AINS non sélectif ou, pour certains, d'un AINS topique.
- Le célécoxib et le valdécoxib sont généralement contre-indiqués chez les patients ayant des allergies aux sulfamides.

1. Steinbach G et coll. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2002 ; 342 : 1946-52.

2. Baigent C, Patrono C. Selective cyclooxygenase 2 inhibitors, aspirin, and cardiovascular disease: a reappraisal. (Review) (48 refs). *Arthritis Rheum* 2003 ; 48 : 12-20.

Photo : Emmanuèle Garnier



Dr Louis Bessette

Vioxx, portait sur quelque 2600 patients de 40 à 96 ans qui prenaient soit 25 mg de rofécoxib, soit un placebo. Selon des données non publiées, après 18 mois, il est apparu que la prise du Vioxx doublait le risque de problèmes cardiovasculaires, comme les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux. Le groupe témoin a connu un

taux de complications cardiovasculaires de 0,75 % tandis que le groupe sous rofécoxib a eu un taux de 1,48 %. L'étude avait toutefois été réalisée pour évaluer l'effet du médicament sur la récurrence

des polypes adénomateux dans le côlon.

« Actuellement, il n'y a pas assez de données pour conclure que l'augmentation du risque de troubles cardiovasculaires associée au Vioxx est un effet de classe, juge le **Dr Louis Bessette**, rhumatologue au Centre hospitalier universitaire de Québec. Le Dr FitzGerald décrit un mécanisme d'action possible des coxibs, mais qui n'a pas été démontré *in vivo*. Le célécoxib, par exemple, n'a jamais été lié à une augmentation du risque de complications cardiovasculaires. »

Certains indices présents dans la littérature scientifique pouvaient permettre de soupçonner le problème qui allait apparaître avec le Vioxx. Ainsi, en 2000, l'étude VIGOR avait montré que les patients qui prenaient du rofécoxib étaient davantage victimes de troubles cardiovasculaires que ceux qui employaient le naproxen². Des études rétrospectives l'avaient aussi confirmé. « Il n'y a cependant pas eu de signal de ce type avec le célébrex », affirme le Dr Bessette.

Les autres traitements possibles

Comment traiter les patients dorénavant ? Le Dr FitzGerald conseille aux cliniciens de faire preuve de prudence. « Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 restent un choix rationnel pour les patients présentant un faible risque de troubles cardiovasculaires et souffrant de graves problèmes gastro-intestinaux, surtout quand ils prennent des AINS traditionnels. Il serait cependant prudent d'éviter l'emploi de coxibs chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ou à risque. »

Le Dr Bessette, de son côté, a remplacé le Vioxx chez les patients sujets aux complications gastro-intestinales par le Celebrex ou par un AINS non sélectif associé à un gastroprotecteur. Mais il tient compte, lui aussi, des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires. « Je prescris du célécoxib à un patient qui présente des risques de complications cardiovasculaires s'il est protégé par de l'aspirine (accompagnée au besoin d'un gastroprotecteur, selon le niveau de risque de complications gastro-intestinales). Je fais encore plus attention avec le valdécoxib (Bextra®) parce qu'il n'y a pas suffisamment de données dans la littérature pour conclure à l'innocuité de ce produit sur le plan cardiovasculaire. »

Dans le doute, certains pourraient préférer les AINS ordinaires, mais rien ne garantit qu'ils soient plus sûrs que le Vioxx. « On ignore si les AINS non sélectifs augmentent eux aussi le risque de complications cardiovasculaires parce qu'il n'y a jamais eu d'études sur ce sujet », indique le rhumatologue de Québec.

Santé Canada, pour sa part, va resserrer ses exigences à l'égard des prochains coxibs. « Il faudra que les compagnies pharmaceutiques procèdent à des essais plus importants et plus longs avant que nous autorisions la mise en marché des médicaments de cette classe », affirme M^{me} Vlček. ☞

2. Bombardier C, Laine I, Reicin A et coll. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000 ; 343 :1520-8.

Étude A to Z

traitement intensif par une statine après un syndrome coronarien aigu

Un traitement par une statine est plus efficace s'il est précoce et intensif que tardif et modéré chez les patients victimes d'un syndrome coronarien aigu, semble indiquer la phase Z de l'étude A to Z¹. Les données ne sont pas statistiquement significatives, mais leur tendance confirme les résultats d'autres études comme MIRACL et PROVE IT.

« Le traitement par une statine doit être prescrit rapidement après le syndrome coronarien, en envisageant des doses bien supérieures à de la dose de départ typique, mais qui doivent être réduites ou cessées si des effets secondaires importants comme la myopathie ou des anomalies hépatiques marquées apparaissent », recommandent les auteurs de l'étude à la lumière de leurs résultats et de ceux des autres essais.

Que prescrire exactement ? « Je pense qu'on devrait commencer le traitement par une dose de 80 mg d'atorvastatine (Lipitor®) chez les patients souffrant d'une maladie coronarienne aiguë », précise le Dr Jean-Lucien Rouleau, membre du comité de direction de l'étude A to Z, cardiologue à l'Institut de Cardiologie de Montréal et doyen de la faculté de médecine de l'Université de Montréal.

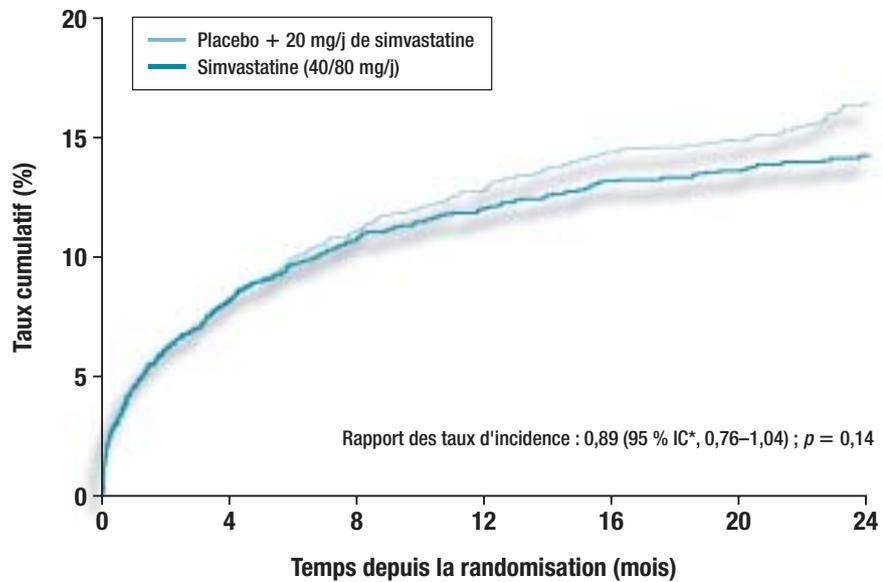
L'étude MIRACL a montré que 80 mg d'atorvastatine diminuait de 16 % le taux de décès et de complications cardiaques graves



Dr Jean-Lucien Rouleau

1. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes; Phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004 ; 292 : 1307-16.

Figure. Estimation du taux d'événements constituant le point d'aboutissement principal



Nombre de patients à risque							
Simvastatine (40/80 mg/j)	2265	2039	1950	1855	1632	1377	1020
Placebo + 20 mg/j de simvastatine	2232	2004	1904	1808	1571	1331	979

* IC : intervalle de confiance.

Le point d'aboutissement principal regroupe les décès dus à une cause cardiovasculaire, les infarctus du myocarde, les réhospitalisations pour un syndrome coronarien aigu ou les AVC.

Source : JAMA, 15 septembre 2004 ; 292 : 1311. Copyright© 2004 American Medical Association.

quatre mois après un syndrome coronarien aigu. Cette forte dose de Lipitor s'est d'ailleurs révélée plus efficace que 40 mg de pravastatine (Pravachol®) dans l'essai PROVE IT. L'étude *A to Z*, quant à elle, vient entre autres d'indiquer qu'une dose de départ de 40 mg de simvastatine (Zocor®) n'est pas suffisante.

Résultats significatifs après quatre mois

Dirigée par le D^r James Lemos et ses collaborateurs, l'étude randomisée à double insu *A to Z* évaluait deux stratégies différentes de traitement par la simvastatine chez 4497 patients ayant subi un syndrome coronarien aigu. Environ la moitié des sujets ont reçu un placebo dès quatre mois, puis 20 mg par jour du médicament. Le second groupe a été traité pendant le premier mois par 40 mg par jour

de simvastatine, puis a ensuite reçu 80 mg quotidiennement. Presque tous les participants prenaient également de l'aspirine et des bêtabloquants, et la majorité un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Les résultats sont un peu déroutants. Après un suivi médian de deux ans, il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne l'ensemble des décès de nature cardiovasculaire, des infarctus du myocarde non mortels, des accidents vasculaires cérébraux et des nouvelles hospitalisations pour un syndrome coronarien aigu. Ces complications ont touché 16,7 % des sujets témoins et 14,4 % de ceux qui prenaient de fortes doses de simvastatine.

Cependant, une analyse *a posteriori* jette un éclairage plus favorable sur les données. Ainsi, à partir du quatrième mois jusqu'à la fin

de l'étude, les résultats deviennent significatifs (Voir figure). Le groupe traité intensivement connaît alors environ 25 % moins de complications cardiovasculaires graves. Par ailleurs, tout au cours de l'essai, les fortes doses de simvastatine ont réduit de 25 % le risque de décès de nature cardiovasculaire et de 28 % celui de défaillance cardiaque congestive.

Viser un très faible taux de cholestérol

La simvastatine s'est révélée efficace pour réduire la concentration sanguine du cholestérol LDL. Les taux médians ont diminué de la façon suivante :

Temps	Taux de cholestérol LDL	
	Groupe témoin	Groupe expérimental
Début	2,87 mmol/l	2,89 mmol/l
1 mois	3,16 mmol/l (placebo)	1,76 mmol/l (40 mg/j)
8 mois	1,99 mmol/l (20 mg/j)	1,63 mmol/l (80 mg/j)

Ces résultats peuvent un peu déconcerter. L'action bénéfique des fortes doses de simvastatine sur les complications cardiovasculaires ne correspond pas exactement à la baisse du taux de cholestérol LDL. « Peut-être que ce n'est pas seulement ce facteur qui est en jeu, le médicament agit peut-être aussi sur un autre plan, ou encore il faut parvenir à une importante diminution du taux de cholestérol pour obtenir un effet », avance le D^r Rouleau.

Les résultats de l'étude *A to Z* confirment néanmoins les recommandations du National Cholesterol Education Program Panel III Adult Treatment qui proposent un seuil de cholestérol LDL inférieur à 1,8 mmol/l chez les patients ayant subi un syndrome coronarien aigu². Les données de l'essai clinique montrent qu'après huit mois de traitement, le groupe témoin présentait un taux de cholestérol LDL de 1,99 mmol/l alors que celui du groupe

expérimental, qui tendait à avoir moins de complications graves, était de 1,63 mmol/l.

Le problème de l'observance thérapeutique

La simvastatine n'est pas d'une innocuité absolue. Neuf cas de myopathie se sont produits chez les participants qui prenaient 80 mg de simvastatine par jour (0,4 %) et un chez les sujets recevant un placebo. Il n'y a cependant eu aucune complication musculaire liée aux doses de 20 mg et de 40 mg.

« Le rapport risque-avantage est moins favorable qu'on ne l'aurait espéré. Est-ce spécifique à ce médicament ? Les diverses statines sont associées à des risques différents. La pravastatine, par exemple, ne provoque pratiquement pas de myopathie. L'atorvastatine, quant à elle, expose le patient à un petit risque. En ce qui concerne la simvastatine, on ne peut conclure, à partir d'une seule étude que sa dose de 80 mg présente plus de danger, mais cela constituera certainement un sujet d'inquiétude », reconnaît le D^r Rouleau.

Le taux d'abandon a par ailleurs été élevé dans l'essai, soit 33 %. Toutefois, d'autres études cliniques ont connu les mêmes problèmes. « Ces essais soulignent le défi de maintenir une observance à long terme pour des traitements, même bien tolérés, quand ils sont entrepris pendant la phase aiguë de la maladie », estiment les auteurs.

Une étude publiée en 2002 dans le *Journal of the American Medical Association* a d'ailleurs montré à partir d'une base de données ontarienne que seulement 40 % des patients d'au moins 66 ans remis d'un syndrome coronarien aigu prenaient encore leur statine au bout de deux ans, rappelle le cardiologue montréalais³. « Il faudrait, en s'appuyant sur des données comme celles de l'étude *A to Z*, prendre le temps d'expliquer aux patients pourquoi on leur prescrit des statines. » ❧

2. Grundy SM, Cleeman JL, Baird Merz CN et coll. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110 : 227-39.

3. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA* 2002 ; 288 : 462-7.

Étude ACTION

innocuité de la nifédipine à longue durée d'action pour les angineux



D^r Martial Bourassa

La controverse restait encore en suspens : les antagonistes du calcium sont-ils sûrs pour traiter l'angine de poitrine et améliorent-ils vraiment les résultats cliniques à long terme ? L'étude ACTION vient de montrer que l'ajout de la nifédipine à longue action (Adalat® XL®) au traitement habituel de l'angine de poitrine est sans danger¹. En outre, elle réduit le nombre d'angiographies et d'interventions coronariennes nécessaires. Cependant, le médicament ne permet pas

aux patients angineux de vivre plus longtemps à l'abri des complications cardiovasculaires importantes.

Les résultats peuvent sembler modestes, mais ils sont utiles, assure le **D^r Martial Bourassa**, cardiologue à l'Institut de Cardiologie de Montréal, qui a été membre du comité de direction de l'étude ACTION. « La nifédipine est un bon anti-angineux et un bon antihypertenseur. Cela valait donc la peine de vérifier s'il était sans danger pour les patients souffrant d'une angine de poitrine, qui continuaient à présenter des symptômes malgré la prise de médicaments comme des bêtabloquants et des nitrates. »

L'étude ACTION met ainsi fin à certaines inquiétudes. En 1995, des études d'observation montraient un lien entre l'augmentation du risque de problèmes coronariens et l'emploi d'antagoniste des canaux calciques à courte action. Une méta-analyse indiquait également que le médicament augmentait le risque de décès chez les patients souffrant de troubles

coronariens. Ces données avaient poussé les cliniciens à la prudence.

La situation apparaît maintenant différente avec la nifédipine à longue durée d'action. « Les antagonistes à courte action qu'on utilisait alors provoquaient des fluctuations de leur taux sanguin très importantes, ce qui était néfaste, précise le D^r Bourassa. En utilisant une substance à longue durée d'action, on obtient une concentration sanguine stable pendant 24 heures. »

Des patients européens et canadiens

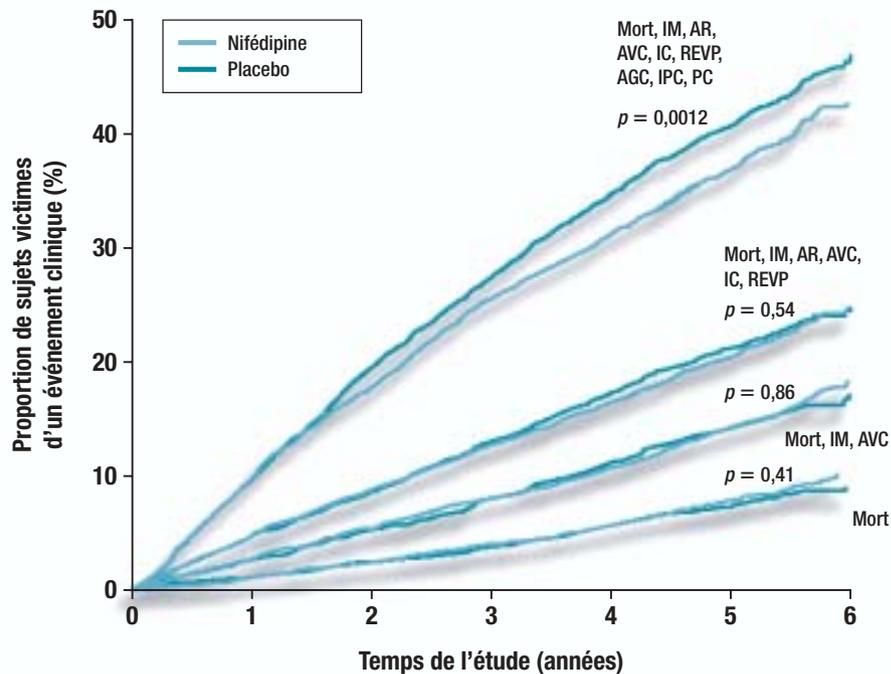
En Europe et au Canada, les investigateurs d'ACTION ont recruté des patients atteints d'une maladie coronarienne symptomatique, mais stable. Les sujets, dont 20 % étaient canadiens, ont été distribués au hasard en deux groupes : 3825 ont reçu 60 mg de nifédipine GITS (gastrointestinal therapeutic system) quotidiennement, en plus de leurs médicaments habituels, et 3840, un placebo. Environ 80 % des participants prenaient déjà des bêtabloquants, 68 % des statines ou des fibrates, 57 % des nitrates au besoin et 86 % de l'aspirine.

Après en moyenne 4,9 ans de suivi, aucune différence ne s'est dessinée entre les deux groupes en ce qui concerne le principal critère d'évaluation : décès, nécessité d'une revascularisation périphérique ou apparition d'un infarctus aigu du myocarde, d'une angine réfractaire, d'une nouvelle défaillance cardiaque patente ou d'un accident vasculaire cérébral (AVC) débilisant.

Pas de différence significative non plus pour la mortalité. Ainsi, dans le groupe sous nifédipine, 1,64 pour 100 patients par année sont décédés contre 1,53 dans le groupe témoin. « L'étude ACTION confirme que le pronostic de l'angine stable est bon », en déduisent les auteurs.

1. Poole-Wilson P, Lubsen J, Kirwan B-A et coll. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004 ; 364 : 849-57.

Figure. Temps écoulé avant l'apparition des premiers événements cliniques



Nombre de patients susceptibles de mourir

Nifédipine	3825	3732	3651	3568	3478	2966	386
Placebo	3840	3746	3666	3582	3483	2963	394

IM : infarctus du myocarde ; AR : angine de poitrine réfractaire ; ACV : accident vasculaire cérébral débilant ; IC : nouvelle insuffisance cardiaque patente ; REP : revascularisation périphérique ; AGC : angiographie coronarienne ; ICP : Intervention coronarienne percutanée. PC : pontage coronarien.

Reproduit avec l'autorisation d'Elsevier (*The Lancet* 2004 ; 364 : 349-57).

Plus efficace pour les hypertendus

Certains patients gagnent particulièrement à prendre de la nifédipine GITS : les hypertendus. Ceux dont la pression systolique est de 140 mm Hg ou plus ou dont la pression diastolique atteint 90 mm Hg ou plus. Chez eux, le médicament a été particulièrement efficace ; il a diminué significativement de 13 % le risque de complications constituant le point d'aboutissement principal (décès, infarctus aigu du myocarde, angine réfractaire, nouvelle défaillance cardiaque, AVC grave ou revascularisation périphérique).

Le médicament

est d'ailleurs un bon antihypertenseur. « La nifédipine a diminué la pression de façon très importante, de 6/3 mm Hg en moyenne », précise le D^r Bourassa. L'antagoniste du calcium a cependant augmenté la fréquence cardiaque d'un battement par minute en moyenne.

L'étude ACTION permettra donc aux cliniciens d'utiliser un ancien outil en toute tranquillité d'esprit. « La nifédipine à longue durée d'action est un antiangineux très efficace et un antihypertenseur puissant. C'était la question de l'innocuité qui posait problème », résume le chercheur montréalais. ❄

(Suite à la page 125) >>>

Quel est alors l'intérêt de la nifédipine ? Les données montrent qu'elle a permis de réduire de 11 % le nombre de patients qui ont été frappés d'un trouble cardiovasculaire, ont eu besoin d'une intervention ou sont décédés (événements qui, ensemble, formaient un critère d'évaluation secondaire). De manière plus précise, la nifédipine a diminué significativement de :

- 18 % le recours aux angiographies coronariennes ;
- 21 % le besoin de pontage ;
- 29 % l'incidence des nouveaux cas d'insuffisance cardiaque patente.

Il y a cependant un revers à la médaille. Les chercheurs ont noté une augmentation, bien que non significative, du taux de revascularisation périphérique.

Le vaccin antigrippal. Quels enfants vacciner ?

par Michèle Gagnan Brunette

Pédiatre-néphrologue à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont
et professeure à l'Université de Montréal

Dans un article récent de la revue *Pædiatrics and Child Health*, la Société canadienne de pédiatrie cite les recommandations du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)¹ concernant la vaccination annuelle systématique des enfants contre la grippe². Auparavant, le vaccin était surtout recommandé pour les personnes présentant particulièrement des risques, soit celles souffrant de maladies chroniques des voies respiratoires, du cœur, du sang ou du système immunitaire. Cette année, la population visée a été élargie aux très jeunes enfants.

Quels sont les enfants candidats à la vaccination ?

Des études récentes^{4,5} ont montré que les enfants de 6 à 23 mois sont particulièrement vulnérables, l'infection grippale entraînant un taux d'hospitalisation relativement élevé. À la suite de ces résultats, le CCNI des États-Unis ainsi que de l'American Academy of Pediatrics ont fortement recommandé la vaccination préventive des enfants de cet âge.

Parmi les facteurs contribuant à la propagation de l'infection, les garderies et les classes de maternelle sont des foyers de contagion idéaux pour plusieurs raisons, dont la promiscuité et l'absence d'immunité parce les enfants ont eu des contacts précédents leur entrée dans ces milieux. Sans verser dans l'humour noir, j'ai toujours dit que les garderies faisaient vivre les pédiatres ! À une échelle moindre, bien entendu, sont à risque tous les enfants présentant une immuno-déficience spontanée ou hiatrogénique, une agranulocytose, une leucémie, etc.

Une dernière catégorie englobe un grand nombre d'enfants, celle de nos petits asthmatiques. Mes années de pratique pédiatrique m'ont rapidement appris que, contrairement aux adultes, les allergies causent rarement une crise d'asthme. Ce sont essentiellement les infections respiratoires qui déclenchent la crise chez l'enfant. La séquence des événements est à peu près constante : congestion nasale, toux, parfois conjonctivite, puis après deux jours, difficultés respiratoires et tirage thoracique. Pourquoi ce temps de latence de deux jours ? Probablement pour permettre aux sécrétions infectées de parvenir aux bronchioles, provoquant alors une irritation, une inflammation et un bronchospasme. L'inflammation engendrée par l'infection exacerbe la vulnérabilité allergique⁶. L'administration de stéroïdes dès le début d'une infection des voies respiratoires prévient en grande partie l'incidence du bronchospasme.

Enfin, les médecins, et particulièrement les pédiatres, ne devraient-ils pas eux aussi être vaccinés afin de protéger leur clientèle ?

Traitements pouvant être associés au vaccin pour combattre la grippe

Il y en a plusieurs, dont deux anciens antiviraux (inhibiteurs de la neuraminidase virale) : l'amantadine (Endantadine, Gen-Amantadine, Symmetrel) ainsi que le rimantadine (Flumadine), et deux plus récents : le zanamivir (Relenza) et l'oseltamivir (Tamiflu). Une étude récente, cependant, remet en question l'efficacité de ce dernier antiviral chez les enfants lorsqu'il s'agit du virus grippal de type A, le plus virulent⁷.

Enfin, les traitements non usuels, tels que l'échinacée – qui serait un stimulant immunitaire⁸ – et le ginseng⁹, pour ne citer que ces deux produits, potentialiseraient l'action du vaccin.

En conclusion, le vaccin contre la grippe est généralement très efficace pour prévenir ou simplement diminuer la gravité des infections grippales. Il est fortement recommandé non seulement pour les enfants présentant des risques élevés, comme ceux souffrant de troubles d'immunodéficience d'origine variée, d'hémoglobinopathies, de maladies métaboliques, mais aussi pour ceux vivant dans un établissement de soins de longue durée, fréquentant les garderies, présentant des problèmes chroniques bronchiques (comme l'asthme) ou pulmonaires et, enfin, aux très jeunes enfants de six mois à deux ans. ☺

Recommandations du ministère de la Santé et des Services sociaux concernant les enfants

- Vaccination gratuite de tous les enfants de 6 à 23 mois ; S'il s'agit d'un premier vaccin, deux doses de 0,25 ml à quatre semaines d'intervalle.
- Sont aussi admissibles au vaccin (0,5 ml) les personnes qui prennent soin à domicile des enfants de la naissance à deux ans ; ainsi que le personnel des établissements de soins pédiatriques et les travailleurs en garderie.

Références

1. Comité consultatif national de l'immunisation. *Pædiatrics and Child Health*, 2004 ; 9 (7) : 485-6.
2. Santé Canada. *Relevé des maladies transmissibles au Canada*. 2004 ; 30 : 1-32.
3. Neuzil KM, Mellen BG, Wricht PF et coll. The effect of influenza on hospitalizations outpatient visits, and causes of antibiotics in children. *N Engl J Med* 200 ; 342 : 225-31.
4. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz O et coll. Influenza and the rate of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 232-9.
5. Neuzil KM, Zhu Y, Griffen MR et coll. Burden of interpandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year perspective study. *J Infect Dis* 2002 ; 185 : 147-52.
6. Marsland BJ, Scanga CB, Kopf M, Legros G. Allergic airway inflammation is exacerbated during acute influenza infection and correlates with increase of allergen presentation and recruitment of allergen specific T-helper type 2 cells. *Clin Exp Allergy* 2004 ; 34 : 1299-1306.
7. Kiso M, Mitamura K, Tagawa YS et coll. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet* 2004 ; 354 : 759-65.
8. Barrett B, Vohmann M, Calabrese C. Echinacea for upper respiratory infections. *J Fam Prod* 1999 ; 48 : 698-835.
9. Scablione F, Cattareo G, Alessandria M et coll. Efficacy and safety of the standardized Ginseng extract G115 for potentiating vaccination against the influenza syndrome and protection against the common cold. *Drugs Exp Clin Res* 1996 ; 22 : 65-72.

◀◀◀ (Suite de la page 20)

Attention danger ! événements indésirables à surveiller

par Francine Fiore

Échographies

Presque 6 % des hospitalisations au Québec sont associées à des événements indésirables, selon une récente étude réalisée par le Groupe de recherche interdisciplinaire en santé (GRIS) de l'Université de Montréal.

Près du tiers des cas (32,7 %) sont liés à des interventions chirurgicales et 19,5 % à l'utilisation de médicaments.

Certaines données sont particulièrement troublantes. Ainsi, dans 26,8 % des cas, les événements indésirables auraient pu être évités. En outre, 10 % des patients victimes d'une erreur en sont décédés. Cependant, la situation du Québec se compare à celle du Canada où le taux d'événements indésirables s'élève à 7,5 %.

Les événements indésirables sur lesquels portait l'étude sont définis comme étant des blessures ou des complications non intentionnelles causées par les soins administrés au patient et qui peuvent entraîner le décès, une incapacité, une prolongation du séjour hospitalier ou une réadmission. La liste est longue et variée. Il peut arriver, par exemple, qu'un pharmacien ne lise pas le bon nom de médicament ou la bonne dose sur l'ordonnance. Un patient peut recevoir deux fois un médicament, parce que l'infirmière ignorait qu'on le lui avait déjà administré. L'incision d'un patient qui doit recevoir un défibrillateur cardiaque peut être refermée, parce que les instruments nécessaires ne sont pas disponibles. Un autre, souffrant d'une angine stable, est victime d'un infarctus du myocarde, parce que son transfert a été retardé du fait qu'aucun lit n'était disponible à l'hôpital, etc.

Les chercheurs ont noté que le taux d'événements indésirables tendait à être plus élevé dans les petits hôpitaux et les hôpitaux universitaires. Pourquoi ? « Il est difficile de

déterminer l'origine des différences observées entre les types d'établissements. Un manque de ressources et d'expertise pourrait cependant expliquer le taux plus élevé dans les petits hôpitaux. Dans les établissements universitaires, par contre, la complexité des cas traités peut être à la source d'un taux supérieur », indique le **P^r Régis Blais**, chercheur du GRIS.

Réalisée entre janvier 2003 et 2004, la collecte de données a été faite auprès de vingt hôpitaux de courte durée du Québec situés dans un rayon de 260 kilomètres de Montréal. L'échantillon représentait environ 86 % de toutes les hospitalisations dans les centres admettant plus de 1500 patients par année. Au total, 2355 dossiers de patients ayant séjourné à l'hôpital durant au moins 24 heures entre 2000-2001 ont été évalués, à l'exception des cas psychiatriques et obstétricaux.

« Notre étude dresse un premier portrait de la situation au Québec », affirme le P^r Blais. Il ne s'agissait pas d'une enquête, mais d'une étude scientifique à laquelle la participation était volontaire. « D'autres études ont démontré que lorsqu'on permet aux gens de déclarer les événements indésirables, sans poursuites, ils dévoilent plus facilement des informations. »

Afin de diminuer le nombre d'événements indésirables, les chercheurs recommandent entre autres la modification des milieux de travail professionnels, l'utilisation des technologies et le recours à de meilleurs moyens de communication entre les professionnels de la santé.

Le rapport complet de l'étude est disponible sur le site Internet du GRIS au www.gris.umontreal.ca/rapportpdf/R04-06.pdf ☞

(Suite à la page 128) >>>

125

Système nerveux : paresthésie, xanthopsie, confusion, amétropie, anxiété, paralysie de la face, polyurie.

Hématologiques : leucopénie, thrombocytopénie, agranulocytose, anémie aplasique, anémie hémolytique, purpura.

Œils-urinaires : dysurie, polyurie, insuffisance rénale, hématurie, glycosurie.

Sens : acouphène, vision trouble transitoire, altération du goût.

Autres : spasme musculaire, labiales, agitation, frissons, gain pondéral, déshydratation, arthrite, allergie, œdème de la face, fièvre, réactions anaphylactiques, tics/toues.

Anomalies dans les résultats d'examens de laboratoire : diminution de la leucocytopénie, hypoglycémie, azotémie, hyperlipémie transitoire, hypernatrémie.

Résultats cliniques des examens de laboratoire : Créatinine et acide urique : On a constaté des augmentations (> 1,25 fois la limite supérieure de la normale) des taux de créatinine et d'acide urique dans le sang dans 3 et 4 % des cas pour chacune de ces substances, chez les sujets traités par ACCUPRIL (voir Précautions).

Foie : Des augmentations des taux d'enzymes hépatiques et/ou de bilirubine plasmatiques ont été observées (voir Précautions).

Glucose : Des augmentations des taux de glucose ont été observées (voir Précautions).

Triglycérides : Des augmentations des taux de triglycérides ont été observées (voir Précautions).

Acide urique : Des augmentations des taux d'acide urique ont été observées (voir Précautions).

Hématologie : Des augmentations et des diminutions qui peuvent être significatives sur le plan clinique ont été observées au niveau des paramètres hématologiques (voir Mises en garde).

Des valeurs importantes sur le plan clinique ont également été observées dans d'autres examens de laboratoire mesurés au cours d'essais cliniques contrôlés et non contrôlés, y compris magnésium, cholestérol, acide bilé aux protéines, évaluation de la fonction parathyroïdienne et calcium (voir Précautions); hématologie (voir Mises en garde).

POSLOGIE ET ADMINISTRATION

La posologie d'ACCUPRIL (hydrochlorure de quinapril) et d'ACCURETIC (chlorhydrate de quinapril et hydrochlorure de lisinapril) doit être adaptée à chaque cas.

Hypertension artérielle

Au moment de la mise en route du traitement, il faut tenir compte du traitement antihypertensif récent, du degré d'hypertension artérielle et de la restriction de sel. Les autres antihypertenseurs employés avec ACCUPRIL ou ACCURETIC peuvent aussi nécessiter une adaptation posologique.

Mécanisme d'action : La dose initiale d'ACCUPRIL recommandée chez les patients ne prenant pas de diurétique est de 10 mg une fois par jour. On peut envisager le recours à une dose initiale de 20 mg une fois par jour chez les patients qui ne sont ni âgés, ni atteints d'insuffisance rénale ou d'une insuffisance cardiaque constante, et qui ne présentent pas de dépletion du volume des liquides (cf. PRÉCAUTIONS - Hypertension). La posologie doit ensuite être adaptée selon l'effet du traitement sur la pression artérielle, généralement à intervalles de deux à quatre semaines. Il ne faut pas dépasser 40 mg par jour. Chez certains patients traités une fois par jour, l'effet antihypertensif peut diminuer vers la fin de l'intervalle posologique. On peut en juger en mesurant la tension artérielle tout de suite avant la prise du médicament, ce qui permet de déterminer si la stabilisation de la pression artérielle est bien maintenue pendant 24 heures. Dans la négative, on doit envisager soit deux prises par jour pour une même dose totale par 24 heures, soit une augmentation de la dose. Lorsqu'on n'obtient pas une maîtrise suffisante de la pression artérielle à l'aide d'ACCUPRIL seul, on peut y ajouter un diurétique. Après l'administration du diurétique, il est parfois possible de diminuer la dose d'ACCUPRIL.

Traitement diurétique concomitant : Une hypotension symptomatique peut parfois survenir après la dose initiale d'ACCUPRIL. Elle est plus susceptible d'être présente chez les patients prenant déjà un diurétique. Il est conseillé d'interrompre, si c'est possible, l'administration du diurétique pendant deux ou trois jours avant de commencer le traitement par ACCUPRIL, en vue de diminuer le risque de réaction hypotensive (cf. MISES EN GARDE). Si une telle interruption du diurétique est impossible, on doit administrer une dose initiale de 5 mg d'ACCUPRIL, avec étroite surveillance médicale pendant quelques heures ou jusqu'à la stabilisation de la pression artérielle. On adaptera ensuite graduellement la posologie d'ACCUPRIL (comme il est expliqué ci-dessous) jusqu'à l'obtention d'un effet optimal.

Adaptation posologique chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale : Consulter les PRÉCAUTIONS pour l'utilisation chez les patients en hémodialyse.

Régler la dose initiale conformément aux directives ci-dessous :

Clairance de créatinine (mL/min)	Dose initiale maximale recommandée (mg)
> 80	10
30 à 80	5
10 à 30	2,5
< 10	Données insuffisantes pour recommander une dose

On augmente ensuite graduellement la posologie (comme il est expliqué ci-dessus) jusqu'à l'obtention d'un effet optimal.

Posologie pour les personnes âgées (plus de 65 ans) : La dose initiale d'ACCUPRIL recommandée chez les personnes âgées est de 10 mg une fois par jour (en fonction de l'état de la fonction rénale); on doit ensuite augmenter graduellement la dose (comme il est expliqué ci-dessus) jusqu'à l'obtention d'un effet optimal.

Insuffisance cardiaque congestive
ACCUPRIL est indiqué comme traitement adjuvant aux diurétiques et/ou aux glucocorticoïdes cardiaques. La mise en route du traitement doit se faire avec étroite surveillance médicale. Il faut surveiller la pression artérielle et la fonction rénale avant et pendant le traitement par ACCUPRIL, car il y a eu des cas d'hypotension grave et, plus rarement, d'insuffisance rénale calculée (cf. MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).

Lors de la mise en route du traitement, il faut tenir compte d'un traitement diurétique récent et de la possibilité d'une dépletion hydro-sodique grave. Pour réduire le risque de réaction hypotensive, il est conseillé de diminuer, si c'est possible, la dose de diurétique avant de commencer le traitement par ACCUPRIL. La balance est aussi à surveiller (cf. PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

La dose initiale recommandée est de 5 mg une fois par jour, à administrer avec étroite surveillance médicale pour déterminer l'effet initial sur la pression artérielle. Après cette dose initiale, il faut garder le patient en observation pendant au moins deux heures ou jusqu'à ce que sa pression artérielle ait été stabilisée pendant au moins une heure supplémentaire (cf. MISES EN GARDE, Hypertension). Cette dose peut améliorer les symptômes d'insuffisance cardiaque, mais il faut généralement de plus fortes doses pour

augmenter la durée d'endurance à l'effort. Par conséquent, lorsque la dose initiale d'ACCUPRIL est bien tolérée ou que l'hypotension symptomatique est bien maîtrisée après le début du traitement, on doit augmenter la posologie graduellement à 10 mg une fois par jour. On peut ensuite augmenter la posologie à 20 mg une fois par jour, puis à 40 mg divisés en deux prises par égales, en fonction du résultat thérapeutique.

L'adaptation posologique peut se faire à intervalles hebdomadaires, selon les besoins indiqués par la persistance de signes ou de symptômes d'insuffisance cardiaque.

Insuffisance rénale ou hyponatrémie : Selon les données pharmacocinétiques, l'élimination d'ACCUPRIL dépend de la fonction rénale. La dose initiale d'ACCUPRIL recommandée est de 5 mg chez les patients dont la clairance de créatinine se situe entre 30 et 60 mL/min et de 2,5 mg chez ceux dont la clairance de créatinine est inférieure à 30 mL/min. Les données sont insuffisantes pour recommander une dose d'ACCUPRIL chez les patients dont la clairance de créatinine est inférieure à 12 mL/min. Lorsque le patient tolère bien la première dose, on peut administrer ACCUPRIL, deux fois par jour à partir du jour suivant. En l'absence d'hypertension excessive ou d'une déshydratation importante de la fonction rénale, on peut ensuite augmenter la dose à intervalles hebdomadaires, selon la réponse clinique et hémodynamique du patient.

PRÉSENTATION
Les comprimés d'ACCUPRIL (chlorhydrate de quinapril) se présentent comme suit :

ACCUPRIL à 5 mg : Dosés à 5 mg de quinapril. Comprimés bruns, pellicules, de forme elliptique, marqués en creux de l'inscription «PD 527» sur une face et sur l'autre, le chiffre «5». Flacons de 90 comprimés.

ACCUPRIL à 10 mg : Dosés à 10 mg de quinapril. Comprimés bruns, pellicules, de forme triangulaire, marqués en creux de l'inscription «PD 530» sur une face et sur l'autre, le chiffre «10». Flacons de 90 comprimés.

ACCUPRIL à 20 mg : Dosés à 20 mg de quinapril. Comprimés bruns, pellicules, de forme ovale, marqués en creux de l'inscription «PD 532» sur une face et sur l'autre, le chiffre «20». Flacons de 90 comprimés.

ACCUPRIL à 40 mg : Dosés à 40 mg de quinapril. Comprimés bruns, pellicules, de forme elliptique, marqués en creux de l'inscription «PD 535» sur une face et sur l'autre, le chiffre «40». Flacons de 90 comprimés.

Les comprimés d'ACCURETIC (chlorhydrate de quinapril et hydrochlorure de lisinapril) se présentent comme suit :

16/12,5 : Un comprimé rose, ovale, biconvexe et pelliculé, portant un trait de coupe des deux côtés et l'inscription PD 222 sur un côté, contient 10 mg de quinapril (sous forme de chlorhydrate) et 12,5 mg d'hydrochlorure de lisinapril.

20/12,5 : Un comprimé rose, triangulaire, biconvexe et pelliculé, portant un trait de coupe et l'inscription PD 226 sur un côté, contient 20 mg de quinapril (sous forme de chlorhydrate) et 12,5 mg d'hydrochlorure de lisinapril.

20/25 : Un comprimé rose, rond, biconvexe et pelliculé, portant un trait de coupe et l'inscription PD 223 sur un côté, contient 20 mg de quinapril (sous forme de chlorhydrate) et 25 mg d'hydrochlorure de lisinapril.

Ingédients non médicamenteux : bicyclic de litane, carbonate de magnésium, cire de candélabre, croscollon, lactose, oxyde de fer jaune synthétique, oxyde de fer rouge synthétique, povidone, stéarate de magnésium. Plaquettes de 28.

Références :
1. Monographie d'ACCUPRIL. Pfizer Canada Inc., juillet 2004.
2. Fabris B et al. Inhibitor of angiotensin-converting enzyme (ACE) in plasma and tissue. J Cardiovasc Pharmacol 1990;19(Suppl 2):56-573.

3. Monographie d'ACCURETIC. Pfizer Canada Inc., janvier 2001.
4. Liste de fabrication de Pfizer Canada Inc., janvier 2004.
5. IMS Health Canada Inc., 2004.
6. Lane T et al. Quinapril, hydrochlorure de lisinapril, et combinaison in patients with moderate to severe hypertension. Eur Heart J 1994;15:846-6.

◀◀◀ (Suite de la page 125)

Mise en garde un taux d'hémoglobine de 120 g/l chez les patients cancéreux

Le taux d'hémoglobine visé devrait être de 120 g/l chez les patients atteints d'un cancer, estime le fabricant de l'Eporex® (époïétine alfa), Janssen-Ortho. Des études récentes, où des hormones régulatrices de l'érythropoïèse, dont l'Eporex, ont été employées pour obtenir un taux d'hémoglobine visant davantage qu'à simplement corriger l'anémie chez des patients cancéreux, ont donné des résultats inquiétants. Dans certains essais, un taux plus élevé de mortalité et d'accidents vasculaires thrombotiques a été associé au traitement.

En outre, trois petites études, dans lesquelles de l'époïétine alfa a été utilisée pour augmenter le taux d'hémoglobine au-dessus de 120 g/l chez des patients cancéreux, ont été interrompues. Ces essais cliniques, dont les sujets recevaient une chimiothérapie accompagnée ou non de radiothérapie, ont révélé une augmentation de l'incidence des accidents vasculaires thrombotiques associée à l'époïétine. Les taux variaient, selon les études, de 16 % à 34 % dans les groupes traités par ce médicament, alors que ceux du groupe témoin oscillaient entre 5 % et 6 %.

À la suite de ces données, Janssen-Ortho a fait plusieurs

(Suite à la page 131) ▶▶▶



administré en dernier recours seulement aux patients ne présentant pas d'arythmie cardiaque ni de cardiopathie ischémique et quand des mesures plus sûres ont échoué. La dose du médicament à administrer est déterminée seulement d'après l'effet obtenu. Le remplissage vasculaire doit être effectué avec précaution en raison du risque de surcharge cardiaque. Une bradycardie et/ou des bradyarythmies ont été observées dans certains cas de surdosage par la nifédipine. Il faut dans ces cas prendre les mesures cliniques nécessaires d'après la nature et la gravité des symptômes.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La posologie doit être adaptée en fonction de la tolérance et de la réponse du patient au médicament. Les comprimés ADALAT[®] XL[®] (nifédipine) doivent être avalés sans être croqués et ne doivent pas être fractionnés. En règle générale, chaque étape de l'ajustement posologique doit durer de 7 à 14 jours afin de permettre au médecin d'évaluer la réponse du patient à une dose donnée avant de passer à des doses plus élevées. Étant donné que l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est atteint au cours de la deuxième journée de traitement, il est possible d'accélérer l'ajustement posologique si les symptômes le justifient et si le patient est surveillé de près. **Angine de poitrine** Le traitement par ADALAT[®] XL[®] doit normalement débiter avec 30 mg une fois par jour. L'expérience de l'administration de doses supérieures à 90 mg par jour aux angineux étant limitée, il n'est pas recommandé d'administrer de telles doses. Les angineux dont l'état est maîtrisé par les capsules ADALAT[®] administrées seules ou en association à un bêta-bloquant peuvent recevoir des comprimés ADALAT[®] XL[®] à la dose quotidienne équivalente la plus proche. L'ajustement à la hausse ou à la baisse de la dose peut être nécessaire et doit être effectué dès qu'il s'impose sur le plan clinique. **Hypertension** Le traitement doit normalement débiter avec 20 ou 30 mg une fois par jour. La dose d'entretien usuelle est de 30 à 60 mg une fois par jour. L'administration de doses supérieures à 60 mg par jour n'est pas recommandée. Chez les patients qui passent de ADALAT[®] PA 10 ou 20 à ADALAT[®] XL[®], la posologie initiale de ADALAT[®] XL[®] ne doit pas dépasser 30 mg une fois par jour, selon le schéma posologique précédemment prescrit. Au besoin, la posologie de ADALAT[®] XL[®] peut être portée à 60 mg une fois par jour. Après le passage de ADALAT[®] PA à ADALAT[®] XL[®], la tension artérielle et les symptômes du patient doivent être surveillés de près. Aucun « effet rebond » n'a été observé à l'arrêt du traitement par ADALAT[®] XL[®]. Cependant, si l'arrêt du traitement par la nifédipine est nécessaire, il est conseillé, sur le plan clinique, de diminuer la dose graduellement sous étroite surveillance d'un médecin.

RENSEIGNEMENTS PHARMACÉUTIQUES

(I) Substance médicamenteuse

Dénomination commune : nifédipine
 Nom chimique : Ester diméthylque de l'acide 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(*o*-nitrophényl)-3,5-pyridine-dicarboxylique.
 Formule moléculaire : C₂₁H₁₈N₂O₆
 Poids moléculaire : 346,3
 Description : La nifédipine est un ester diméthylque de l'acide pyridine dicarboxylique. C'est une fine poudre jaunâtre, pratiquement insoluble dans l'eau mais soluble dans l'éthanol. Elle est photosensible et, exposée à la lumière, elle se transforme en un dérivé pharmacologiquement inactif de la pyridine sous l'action d'un processus oxydo-réducteur intramoléculaire.

(II) Composition

ADALAT[®] XL[®] est présenté en comprimés à 20, 30 et 60 mg qui s'administrent par voie orale. En plus du principe actif, la nifédipine, les comprimés ADALAT[®] XL[®] à 20, 30 et 60 mg contiennent les ingrédients inactifs suivants : oxyde de polyéthylène, acétate de cellulose, chlorure de sodium, hydroxypropylméthylcellulose 2910, stéarate de magnésium, hydroxypropylcellulose, dioxyde de titane, polyéthylène glycol 3350, oxyde de fer rouge, gomme-laque pharmaceutique et oxyde magnétique de fer synthétique.

(III) Stabilité et rangement :

Conserver entre 15 et 30 °C. Ne pas exposer à la lumière ni à l'humidité.

PRÉSENTATION

ADALAT[®] XL[®] (nifédipine) est offert en comprimés à libération progressive contenant 20, 30 et 60 mg de nifédipine.
 ADALAT[®] XL[®] à 20 mg est offert en comprimés vides rose portant l'inscription «ADALAT 20» d'un côté.
 ADALAT[®] XL[®] à 30 mg est offert en comprimés vides rose portant l'inscription «ADALAT 30» d'un côté.
 ADALAT[®] XL[®] à 60 mg est offert en comprimés vides rose portant l'inscription «ADALAT 60» d'un côté.
 ADALAT[®] XL[®] à 20 mg est maintenant présenté en plaquettes alvéolées de 28 et 98 comprimés.
 ADALAT[®] XL[®] à 30 mg est maintenant présenté en plaquettes alvéolées de 28 et 98 comprimés.
 ADALAT[®] XL[®] à 60 mg est maintenant présenté en plaquettes alvéolées de 28 et 98 comprimés.

Monographie disponible sur demande

© Adalat est la marque originale de la nifédipine. Adalat, Bayer et la croix Bayer sont des marques déposées de Bayer AG utilisées sous licence par Bayer Inc. XL est une marque déposée de Bayer Inc. propre à la nifédipine à prise quotidienne unique. La forme ronde et la couleur rose constituent une marque de commerce de Bayer Inc.

 Bayer HealthCare  Bayer Inc.
 Division des produits pharmaceutiques
 77 Balfour Road
 Toronto, Ontario M9W 1G8 XL1155-004F 

◀◀◀ (Suite de la page 128)

recommandations. « Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 10 g/l au cours d'une période de deux semaines ou s'il dépasse 120 g/l, on doit diminuer la dose d'environ 25 %. Si le taux d'hémoglobine dépasse 130 g/l, on doit temporairement interrompre l'administration de doses jusqu'à une obtention d'une hémoglobémie de 120 g/l, puis réinstaurer le traitement à une dose inférieure de 25 % à la dose précédente. »

L'utilisation d'érythropoïétine avait déjà été associée à des cas d'accidents vasculaires thrombotiques. Toutefois, les patients cancéreux, de leur côté, présentent généralement un risque plus élevé à cause de facteurs de risque comme le cancer lui-même, la chimiothérapie et la radiothérapie.

On peut consulter la monographie révisée de l'Eporex sur le site du fabricant : www.janssen-ortho.com ☞

Mise en garde

l'antiépileptique Lamictal 131 et les contraceptifs oraux

Les contraceptifs oraux peuvent réduire de façon importante la concentration sérique de l'antiépileptique Lamictal[®] (lamotrigine) quand les deux types de médicaments sont pris ensemble, révèle une nouvelle étude. Un nombre limité d'avis postcommerciaux avaient d'ailleurs indiqué que des patientes prenant des préparations hormonales avaient des crises d'épilepsie malgré le traitement. D'importants ajustements de la dose d'entretien de la lamotrigine pourraient donc être nécessaires chez certaines femmes.

Le nouvel essai clinique a évalué l'interaction de la lamotrigine, à une dose quotidienne de 300 mg, avec une préparation contraceptive orale renfermant 30 µg d'éthinylestradiol et 150 µg de lévonorgestrel. La prise concomitante de ces médicaments a réduit de 39 % en moyenne la concentration maximale du Lamictal.

Les données indiquent également que la lamotrigine, de son côté, diminue de 12 % le taux plasmatique

(Suite à la page 147) ▶▶▶

Échographies

CELBEREX (100 - 200 mg 2 f.p.j. ou 200 mg 1 f.p.j.)

Appareil digestif : constipation, diarrhée, sécheresse de la bouche, dysphagie, éructation, onychophagie, gastrite, gastro-entérite, reflux gastro-œsophagien, hémorroïdes, levure buccale, mélasma, stomatite, toussure, troubles dentaires et orodentaires.

Appareil cardiovasculaire : aggravation de l'hypertension, angine de poitrine, troubles coronariens et infarctus du myocarde.

D'ordre général : aggravation des allergies, réaction allergique, arthralgie, douleurs thoraciques, légers (sans autre indication), œdème généralisé, œdème facial, frissons, fièvre, bouffées vasomotrices, symptômes pseudo-grippaux, douleurs et écoulements périphériques.

Troubles des mécanismes de défense : herpès, zéna, infections bactériennes, mycoses, infection des fosses nasales, infection virale, candidose, candidose génitale et otite mycotique.

Système nerveux central et périphérique : crampes dans les jambes, hypertension, hypotension, migraine, névralgie, neuropathie, parosmies et vertiges.

Appareil reproducteur chez la femme : adénomatose du sein, cancer du sein, douleurs mammaires, dysménorrhée, troubles menstruels, hémorragie vaginale et vaginite.

Appareil reproducteur chez l'homme : troubles de la prostate.

Organes de l'audition et de l'équilibre : surdités, anomalies d'audition, noise d'oreille et acouphènes.

Fréquence et système cardiaques : palpitations et tachycardie.

Pois et voies biliaires : hausse de l'ALAT, hausse de l'ASAT et anomalies de la fonction hépatique.

Métabolisme et nutrition : hausse de la teneur de sang en urée, hausse de la CPK, diabète sucré, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hypocalcémie, hausse de l'acide urique, hausse de la créatinine, augmentation de teneur de la phosphatase alcaline et gain pondéral.

Appareil locomoteur : arthralgie, arthrose, affections osseuses, fractures accidentelles, œdèmes, raideur de la nuque, spirostie et tendinite.

Hématologie : ecchymoses, épistaxis et thrombocytopénie.

Psychiatrie : anorexie, anxiété, augmentation de l'appétit, dépression, nervosité et somnolence.

Système hématopoïétique : anémie.

Appareil respiratoire : bronchite, bronchopneumonie, aggravation de bronchopneumonie, toux, dyspnée, laryngite et pneumonie.

Pois et annexes : alopecie, dermatite, troubles urticaux, réaction photosensibilisante, prurit, éruption érythémateuse, éruption maculopapuleuse, affections cutanées, sécheresse de la peau, hausse de la sudation et urticaire.

Réaction au point d'application : cellulite, eczéma de contact, réaction au point d'injection et nodules cutanés.

Organes des sens : diplopie.

Appareil urinaire : albuminurie, cystite, dysurie, hématurie, pyélonéphrite, calculs urinaux, incontenance urinaire et infection urinaire.

Organe de la vue : vision trouble, cataracte, conjonctivite, douleurs oculaires et glaucome.

Dans de rares cas (estimés à < 0,1 %), d'autres réactions indésirables graves peuvent survenir sans présumer de leur lien de causalité. Les effets indésirables suivants sont survenus, quoique rarement, chez des patients traités par CELBEREX. Les cas signalés seulement après la commercialisation du produit sont indiqués en italique.

Appareil cardiovasculaire : syncopes, insuffisance cardiaque, fibrillation ventriculaire, embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral, gangrène périphérique, thrombopénie et vasculite.

Appareil digestif : occlusion intestinale, perforation intestinale, hémorragie digestive, colite avec hémorragie, perforation œsophagienne, pancréatite, diabète et ictère.

Système hématopoïétique et lymphatique : thrombocytopénie, agranulocytose, aplasie médullaire, pancytopenie et leucopénie.

Pois et voies biliaires : cholestase, hépatite, ictère et insuffisance hépatique.

Métabolisme : hyperglycémie.

Système nerveux : ataxie.

Appareil rénal : insuffisance rénale aiguë et néphrite interstielle.

Pois : érythème polymorphe, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson et érythrodermie bulleuse avec épidermolyse.

D'ordre général : septicémie mortelle, réaction anaphylactoïde et anémie angio-neurotique.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été signalé avec CELBEREX durant les essais cliniques. Chez 12 patients, l'administration de doses allant jusqu'à 2400 mg/jour pendant une période pouvant atteindre 10 jours n'a entraîné aucune toxicité grave. Les symptômes d'un surdosage aigu par les AINS se limitent habituellement à de la léthargie, de la somnolence, des nausées, des vomissements et des douleurs épigastriques. Ces symptômes sont en général corrigés par des mesures de soutien appropriées. Des hémorragies digestives peuvent survenir. Des cas d'hypertension, d'insuffisance rénale aiguë, d'insuffisance respiratoire et de coma sont possibles mais

rare. Des réactions anaphylactiques d'intensité modérée à la suite de l'ingestion de doses thérapeutiques d'AINS, elles peuvent également se manifester en cas de surdosage.

En cas de surdosage par un AINS, un doit mettre en œuvre les mesures symptomatiques et de soutien appropriées. Il n'existe pas d'antidote spécifique. On ne dispose d'aucun données sur l'élimination de celibeclol par hémodialyse, mais compte tenu qu'il se lie fortement aux protéines plasmatiques (> 93 %), il est peu probable que la dialyse soit utile en cas de surdosage. Chez les patients traités dans les 4 heures, qui sont symptomatiques ou qui ont pris une substance toxique, on peut prescrire des vomissements ou administrer du charbon activé (6g à 10g chez l'adulte; 1 à 2 g/kg chez l'enfant) ou un purgatif osmotique, ou tenter toutes ces mesures. En l'absence de tout pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques, la dialyse fœdale, l'alkalinisation de l'urine, l'hémodialyse ou l'hémodiafiltration risquent de ne pas être efficaces.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

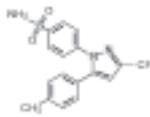
Arthrose : La dose quotidienne recommandée de CELBEREX (celibeclol) est de 200 mg administrés en une dose unique ou fractionnés en deux doses, avec ou sans aliments.

Polyarthrite rhumatoïde : la dose d'attaque recommandée de CELBEREX est de 100 mg 2 f.p.j., avec ou sans aliments; la dose peut ensuite passer à 200 mg 2 f.p.j. au besoin.

RENSEIGNEMENTS PHARMACOLOGIQUES

Description du médicament

Formule développée : CELBEREX (celibeclol) est un pyrazole comportant deux angles de substitution, sa formule développée est la suivante :



Dénomination commerciale : celibeclol (DCL USAN)

Formule brute : C₁₇H₁₄N₄S₂

Dénomination chimique : 4-[5-(4-méthylphényl)-3-pyrazolométhyl]-1H-pyrazol-1-yl)benzène sulfonamide

Poids moléculaire : 381,38

Description : Le celibeclol est une poudre blanche.

Point de fusion : Le point de fusion du celibeclol se situe entre 180 et 184 °C.

pH et solubilité : Le celibeclol est une molécule neutre au pH physiologique. Selon le système de classification de la Pharmacopée des États-Unis (USP), le celibeclol est « presque insoluble » dans l'eau [son coefficient de partition « octanol/eau est de 10-800 au pH physiologique (7,4)].

pK_a : Le celibeclol est faiblement acide avec un pK_a de 7,1.

Chiralité : Le celibeclol étant achiral, la pharmacologie dépendante des stéréoisomères est sans objet.

PRÉSENTATION DES FORMES PHARMACOLOGIQUES

La capsule CELBEREX (celibeclol) existe à 100 mg (contient une capsule blanche portant les inscriptions à l'encre bleue « 1767 » sur une des capsules et « 180 » sur l'autre; flacons de 100 et 500 capsules. La capsule CELBEREX existe à 200 mg est une capsule blanche portant les inscriptions à l'encre dorée « 2067 » sur une des capsules et « 200 » sur l'autre; flacons de 100 et 500 capsules.

Stabilité et mode de conservation : Conserver à la température ambiante (15 - 30 °C).

Composition : Les capsules CELBEREX à 100 et à 200 mg contiennent les excipients suivants : croscarmelle sodique, lactose monohydraté, dibasite de magnésium, polyéthylène et l'amylopectine sodique. L'enveloppe de la capsule est constituée de gélatine et renferme du dioxyde de titane (E171) et des colorants alimentaires jaunes ferrique (E172) pour la capsule à 200 mg et indigotine (E132) pour la capsule à 100 mg).

Monographie fournie sur demande.

*M.C. de G.D. Searle & Co., Pfizer Canada Inc., Montréal.



Monographie fournie sur demande
0204
Pfizer Canada Inc.
Kilmer/Coulted
100 200



◀◀◀ (Suite de la page 131)

Mise à jour de la section Posologie et Administration de la monographie du Lamictal

« Instauration de Lamictal chez les femmes prenant des contraceptifs oraux

Aucun changement sur le plan des recommandations en matière d'augmentation posologique de Lamictal, fondé uniquement sur l'emploi de contraceptifs oraux, ne devrait s'avérer nécessaire. Il faut se reporter à la monographie de Lamictal pour connaître les recommandations liées à l'instauration du traitement.

Ajustements de la dose d'entretien de Lamictal

Prendre ou amorcer une contraception orale : Il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose d'entretien de Lamictal jusqu'à deux fois la dose initiale chez les femmes qui amorcent ou qui prennent des contraceptifs oraux mais qui ne prennent pas de carbamazépine, de phénytoïne, de phénobarbital, de primidone ou de rifampine.

Cesser la contraception orale : On pourrait devoir réduire la dose d'entretien de Lamictal jusqu'à de moitié si les patientes qui ne prennent pas aussi de carbamazépine, de phénytoïne, de phénobarbital, de primidone ou de rifampine cessent de prendre leurs contraceptifs oraux.

Femmes et autres préparations contraceptives hormonales ou hormonothérapie substitutive :

Bien qu'ils n'aient pas été formellement évalués, des ajustements semblables pourraient s'avérer nécessaires chez les femmes qui prennent Lamictal en association avec d'autres préparations contraceptives hormonales ou une hormonothérapie substitutive. »

Échographies

maximal de lévonorgestrel, mais très peu celui d'éthinylœstradiol. Le fabricant, GlaxoSmithKline, mentionne cependant qu'un nombre limité de grossesses imprévues et de saignements menstruels anormaux lui ont été signalés.

Devant ces données, GlaxoSmithKline recommande d'informer les patientes traitées par le Lamictal qu'elles doivent aviser leur médecin si elles prévoient utiliser une préparation hormonale ou en cesser l'emploi. Elles devraient également signaler toute modification de leur cycle si elles prennent de la lamotrigine en même temps qu'un contraceptif oral. ☞