

Statines, fibrates et rhabdomyolyse quelles précautions prendre ?



Dr Marc-André Lavoie

L'association statine-fibrate n'est pas sans danger. Elle augmenterait le risque de rhabdomyolyse, en particulier chez les patients diabétiques âgés, révèle une étude publiée dans le *Journal of the American Medical Association*¹. Cette recherche montre par contre que certaines statines prises seules, comme l'atorvastatine (Lipitor®), la pravastatine (Pravachol®) et la simvastatine (Zocor®) n'entraîneraient que peu de problèmes musculaires. Toutefois, la cérivastatine (Baycol®), maintenant retirée

du marché, aurait accru grandement le risque de rhabdomyolyse et l'aurait même décuplé lorsqu'elle était associée à un fibrate.

Des chercheurs américains dirigés par le Dr David Graham, de la *Food and Drug Administration*, ont étudié les données des dossiers de quelque 250 000 patients traités avec des hypolipémiants aux États-Unis entre 1998 et 2001. Parmi ces sujets, 24 ont été hospitalisés pour une rhabdomyolyse. À partir de ces cas, les chercheurs ont calculé l'incidence de cette complication pour différentes molécules :

Médicaments	Incidence par 10 000 personnes-années
Aucun fibrate ni aucune statine	0
Atorvastatine, pravastatine, ou simvastatine prises seules	0,44
Fibrates (gemfibrozil et fénofibrate)	2,82
Cérivastatine seule	5,34
Atorvastatine, pravastatine ou simvastatine + fibrate	5,98
Cérivastatine + fibrate	1035

L'association de la cérivastatine et d'un fibrate s'est révélée le traitement le plus dangereux sur le plan musculaire. Les chercheurs ont découvert que le nombre de patients à traiter en un an pour voir apparaître un cas de rhabdomyolyse allait de 10 à 13. Avec une autre statine, la prise concomitante d'un fibrate est moins périlleuse, mais reste encore risquée. Chez les sujets âgés et diabétiques qui prenaient des médicaments des deux classes, il ne fallait traiter que 484 patients en un an pour voir apparaître un cas de rhabdomyolyse. Ce taux diminuait cependant à un cas sur 1672 chez l'ensemble des sujets qui recouraient à cette bithérapie.

« L'association d'une statine et d'un fibrate ne devrait être prescrite que dans le cadre d'un système de surveillance structuré, estime le Dr Marc-André Lavoie, lipidologue et interniste à l'Institut de Cardiologie de Montréal. Les patients qui prennent les deux médicaments devraient passer des analyses de sang tous les trois mois pour que l'on vérifie leur fonction rénale, leur fonction hépatique et leur taux de créatine kinase (CK). La prescription de statines et de fibrates ne devrait d'ailleurs pas être valide pendant plus de 12 semaines pour que ceux qui ne se présentent pas à leur rendez-vous ne puissent continuer à prendre ces médicaments. Je procède de cette manière et mes patients ont très peu de problèmes. »

Les dangers des fortes doses de statines

Les fibrates pris seuls augmenteraient aussi un peu le risque de rhabdomyolyse, selon l'étude américaine. Il y aurait un cas pour 3546 patients traités pendant un an. Le Dr Lavoie n'a cependant jamais observé ce phénomène dans sa pratique. « En 20 ans, je n'ai vu des cas de rhabdomyolyse causée par des fibrates que

1. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D et coll. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004 ; 292 : 2585-90.

lorsque ces médicaments étaient associés à une statine. Par contre, ils peuvent provoquer une insuffisance rénale. »

Pour leur part, l'atorvastatine, la pravastatine ou la simvastatine prises en monothérapie haussent à peine le risque de rhabdomyolyse. Il faut traiter 22 727 patients en une année avec l'une de ces molécules pour qu'un cas se produise, révèlent les chercheurs américains. Néanmoins, le spectre de cette éventuelle complication plane sur la pratique médicale. Surtout depuis la fin des années 1990, où de fortes doses ont commencé à être utilisées pour réduire radicalement le taux de cholestérol LDL.

Il y a évidemment un lien entre la rhabdomyolyse et la dose utilisée. « Les statines sont normalement hépatospécifiques, indique le lipidologue. Cependant, chez certaines personnes, il peut arriver que le foie n'arrive pas à métaboliser toute la dose parce qu'il y a un engorgement des transporteurs qui font pénétrer le médicament dans la cellule ou des cytochromes P450 qui le métabolisent, en particulier des enzymes responsables de la glucuronidation. Les statines se retrouvent alors en partie dans la circulation sanguine et ont tendance à pénétrer dans les muscles où, là aussi, elles empêchent la synthèse du cholestérol. La membrane des cellules musculaires devient, par conséquent, plus poreuse et laisse échapper entre autres des CK. » Il se produit ainsi une myopathie qui peut dégénérer en rhabdomyolyse si le problème persiste.

Mesurer la TSH avant de prescrire de fortes doses

La myopathie causée par les statines peut se manifester par des douleurs musculaires ou une augmentation de la concentration de CK. « Je dirais que 80 % des patients ressentent des malaises musculaires, sans présenter encore

un taux de CK élevé. Seulement 20 % des gens ne ressentent pas de douleurs musculaires, mais ont une forte concentration de CK.

Le dosage de cette enzyme n'est donc pas un indice sensible, mais il est très spécifique. »

À quelle fréquence faut-il faire mesurer le taux de CK, une précaution qui reste quand même importante ? « Quand on ne prescrit qu'une faible dose de statine à un patient jeune qui ne prend pas d'autres médicaments susceptibles d'occuper les transporteurs du foie, un dosage des CK peut être fait tous les six à 12 mois. Si la dose est plus importante, 40 mg et plus, on doit mesurer les enzymes tous les quatre à six mois. » Il faut également bien informer le patient qu'il doit arrêter immédiatement de prendre le médicament et appeler son médecin si des douleurs musculaires apparaissent ou si son urine devient foncée.

Les cliniciens doivent apporter une attention particulière aux patients qui présentent des facteurs de risque : petite masse corporelle, sexe féminin, prise concomitante de fibrates, âge avancé, abus d'alcool, insuffisance rénale, prise de médicaments qui, comme les statines, sont métabolisés par le cytochrome P450 3A4 et hypothyroïdie non diagnostiquée. Ce dernier facteur est particulièrement susceptible de passer inaperçu. « Quand on prescrit des doses élevées de statines, il faut automatiquement faire mesurer au préalable le taux de TSH, recommande le D^r Lavoie. Il est fréquent que des patients dont la concentration de CK est élevée aient un taux de TSH anormal. Souvent, en corrigeant l'hypothyroïdie, la concentration de CK revient à la normale. » Chez tous ces patients vulnérables, le médecin doit demander un dosage des CK tous les trois mois.

Le cas du Crestor

L'étude américaine s'est surtout penchée

sur le Lipitor, le Pravachol et le Zocor. Qu'en est-il du Crestor® (rosuvastatine), si efficace et plus récent ? En juin dernier, AstraZeneca révélait que son médicament avait été associé à huit cas de rhabdomyolyse au Canada depuis sa mise en marché en février 2003. Tous les patients touchés présentaient cependant des facteurs de risque.

La rosuvastatine est puissante. Sa demi-vie est d'environ 19 heures alors que celle de la pravastatine n'est que d'environ deux heures. Ainsi, lorsque le Crestor s'échappe des cellules du foie pour s'infiltrer dans les muscles, les dégâts sont plus importants.

« Le Crestor devrait être réservé aux cas où les autres statines n'ont pas pu réduire suffisamment les valeurs du cholestérol LDL. Il faut toujours commencer par le prescrire à la dose de 10 mg par jour pendant au moins trois mois, pour voir s'il ne provoque pas de myopathie ou de hausse du taux de CK. Ensuite, on peut passer à 20 mg, puis à 40 mg quotidiennement. La dose de 80 mg, trop myotoxique, n'a pas été commercialisée. »

Malgré leurs risques, les statines restent des outils utiles. « Il ne faut pas abandonner cette classe de médicaments, parce que c'est ce qu'on a de mieux à offrir aux patients pour prévenir les complications coronariennes. La rhabdomyolyse n'est pas un problème fréquent. Je n'en ai vu qu'un cas en 2004, et la patiente s'en est bien sortie. Si on prend les précautions adéquates, il ne devrait pas y avoir de rhabdomyolyse mortelle. » 

Traitement par suppression androgénique augmentation du risque de fracture

La suppression androgénique utilisée dans le traitement du cancer de la prostate augmenterait les risques de fracture, indique une étude d'observation dont les résultats sont publiés dans le *New England Journal of Medicine*¹. Selon ces données, un homme sur 28 traités par un analogue de la LH-RH (*luteinizing hormone-releasing hormone* ou hormone de libération des gonadotrophines) subit une fracture entre un et cinq ans après le diagnostic de cancer. Le taux est encore plus élevé chez ceux qui ont, pour leur part, été soumis à une orchidectomie : un cas pour 16 hommes opérés.

Des chercheurs de la *University of Texas*, le D^r **Vahakn Shahinian** et ses collaborateurs, ont étudié les dossiers de 50 613 hommes chez qui un diagnostic de cancer de la prostate a été posé et qui étaient inscrits dans les banques de données de *Medicare* et du programme de surveillance du *National Cancer Institute*. Les scientifiques ont comparé les sujets qui ont pris au moins une dose d'un analogue de la LH-RH ou ont subi une orchidectomie avec ceux qui n'ont reçu aucun des deux traitements.

Le D^r Shahinian et son équipe ont analysé les données s'étendant de 12 à 60 mois après le diagnostic de cancer de la prostate. Pendant cette période, 19,4 % des sujets qui avaient été traités par suppression androgénique avaient subi une fracture, ce qui n'a été le cas que de 12,6 % de ceux qui n'ont pas reçu ce traitement. Dans le premier groupe, 5,2 % des sujets ont même été hospitalisés à la suite de la fracture, comparativement à 2,4 % des hommes dans le second groupe.

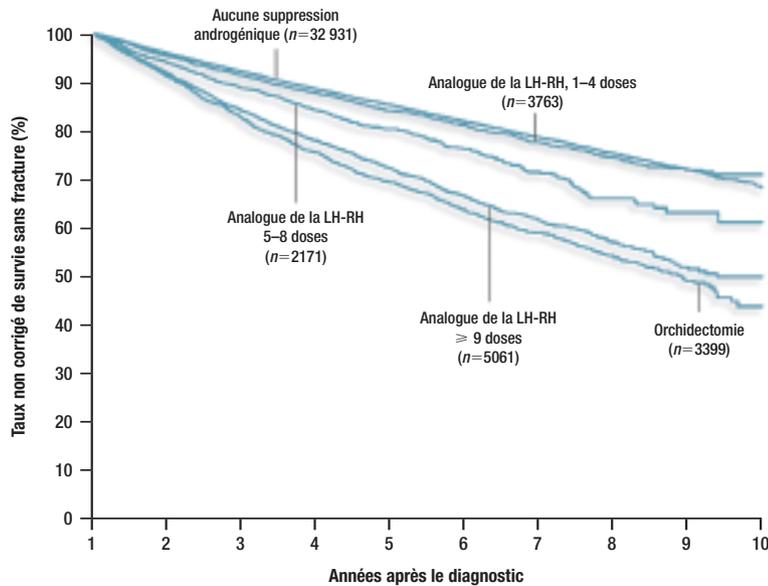
La probabilité d'une fracture augmentait de façon constante avec le nombre de doses d'analogue de la LH-RH administrées au cours de la première année du diagnostic. Le risque relatif des hommes qui avaient reçu quatre doses ou moins n'était ainsi que de 1,07 par rapport à ceux qui n'en avaient pas eu. Par contre, ce risque grimpeait à 1,45 chez les patients qui avaient reçu neuf doses et plus et atteignait même 1,54 chez ceux qui avaient subi une orchidectomie.

« Le médecin et le patient doivent, par conséquent, absolument aborder la question du risque de fracture et des autres effets toxiques quand ils discutent de l'opportunité de commencer la thérapie par suppression androgénique. Cela est particulièrement important dans les situations où les effets du traitement sont incertains », indiquent les auteurs de l'étude.

1. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL et coll. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 154-64.

Figure

Taux non corrigé de survie sans fracture des patients atteints d'un cancer de la prostate, en fonction du traitement par suppression androgénique



Les courbes de survie commencent 12 mois après le diagnostic, et la suppression androgénique a été entreprise dans les six mois qui ont suivi le diagnostic. LH-RH signifie Luteinizing Hormone-Releasing Hormone. Le nombre de doses indiqué correspond au nombre de doses administrées au cours des 12 mois ayant suivi le diagnostic.

Source : Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL et coll. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 154-64. Copyright © 2005 Massachusetts Medical Society (MMS). Tous droits réservés. Traduit avec l'autorisation de la MMS, 2005.

La pertinence de la suppression androgénique n'aurait pas été prouvée pour toutes les utilisations qu'on en fait, affirment les chercheurs. Par exemple, la prise d'analogues de la LH-RH est de plus en plus fréquente chez les hommes dont le cancer est confiné à la prostate et chez ceux dont le taux d'antigènes spécifiques de la prostate (APS) augmente après une prostatectomie. « Les essais cliniques n'ont pas montré que le traitement par suppression androgénique a un effet sur la survie dans chacune de ces deux situations », soulignent les scientifiques.

Par contre, il est clair que la suppression androgénique peut réduire la morbidité chez les hommes souffrant d'un cancer de la prostate, être utile en présence de métastases et accroître la survie des patients, dans les cas de maladies localisées avancées, quand ce traitement est associé à la radiothérapie.

Les lignes directrices actuelles recommandent de mesurer la densité minérale osseuse des hommes traités pour le cancer de la prostate, précisent les auteurs de l'étude. Si une ostéoporose apparaît ou si une fracture se produit, ces patients devraient commencer à prendre des bisphosphonates. De grands essais cliniques sont cependant nécessaires pour mesurer l'efficacité et la rentabilité de cette mesure. 🦋

NuvaRing un nouveau contraceptif

Francine Fiore

Les Canadiennes bénéficient dorénavant d'une nouvelle forme de contraception, le NuvaRing, un anneau vaginal contraceptif, contenant à la fois un progestatif (l'étonogestrel) et un œstrogène (l'éthinylestradiol) à libération lente.

Flexible et transparent, le NuvaRing a un diamètre externe de 54 mm et une épaisseur de 4 mm. Suivant le même cycle de vingt-huit jours que les contraceptifs oraux, l'anneau doit rester en place pendant trois semaines, puis être retiré pendant une semaine pour permettre les règles.

« Le NuvaRing est aussi facile à utiliser qu'un tampon hygiénique et convient à toutes les femmes, estime la D^{re} Édith Guilbert, médecin à la Clinique de planification des naissances du Centre hospitalier universitaire de Québec et médecin-conseil à l'Institut national de santé publique du Québec. Il est particulièrement intéressant pour celles qui ne recourent pas à leur méthode de contraception de façon régulière, qui souhaitent un contraceptif fiable et discret ou qui désirent une méthode sans comprimés à prendre par la bouche. »

Comme elle ne produit pas de pic hormonal, cette méthode n'entraîne presque aucun saignement intermenstruel et facilite l'observance de la contraception. Pendant les rapports sexuels, il peut

Les prélèvements urinaires chez l'enfant

Michèle Gagnan, pédiatre-néphrologue, FRCPC(c)

La mère de Laurence, trois ans, l'amène au service de consultation sans rendez-vous du CLSC de son quartier parce que le visage de la fillette a un peu enflé et que ses urines sont rosées. Le médecin enquête soigneusement. Quand ces symptômes sont-ils apparus ? A-t-elle eu mal à la gorge au préalable ? De la fièvre ? Des troubles de la miction ? Un changement dans le rythme, la fréquence, le volume des mictions ? Est-ce que quelqu'un dans son entourage a souffert d'une infection des voies respiratoires ? L'anamnèse et l'examen clinique évoquent plusieurs diagnostics, mais des tests urinaires et sanguins sont nécessaires pour en confirmer un.

Quel type de prélèvements urinaires faut-il prescrire en général ? La réponse varie suivant le tableau clinique et donc le diagnostic à poser, ainsi que l'âge de l'enfant. Si l'on soupçonne une glomérulonéphrite ou un syndrome néphrotique, on a peu à craindre de la contamination bactérienne et l'utilisation de sacs collecteurs chez les nourrissons ne devrait pas poser de problèmes que ce soit pour les mictions isolées ou le recueil des urines de 24 heures. Lorsque ces derniers examens sont indiqués afin d'évaluer, par exemple, le taux de filtration glomérulaire ou une tubulopathie quelconque, il est nécessaire d'expliquer au parent ou à l'enfant qu'un tel recueil doit se faire de vessie vide à vessie vide, par exemple du lever du premier matin au lever du deuxième matin.

Notons cependant que le suivi de l'évolution d'un problème rénal peut fort bien être fait à partir d'une miction isolée, en rapportant la concentration de la substance mesurée à celle de la créatinine urinaire. Le calcul de ce rapport élimine le facteur diurèse lorsque la concentration de la créatinine plasmatique est stable.

Trop de cultures d'urine

Les cultures d'urine se font sur des mictions isolées et sont prescrites, à notre avis, à une fréquence parfois exagérée. On doit se poser plusieurs questions avant de procéder à de tels examens. La culture est-elle vraiment indiquée, compte tenu de l'anamnèse et de l'examen, ou est-elle incluse dans un protocole non personnalisé ? Les signes cliniques et l'analyse d'urine semblent-ils indiquer une infection soit vésicale (cystite), soit rénale (pyélonéphrite) ?

Chez les enfants de moins de deux ans, une sonde vésicale occasionnera beaucoup moins de contamination qu'un sac collecteur. Une série d'études ont, en effet, fortement encouragé les médecins à procéder systématiquement à une ponction vésicale chez le nourrisson lorsqu'une infection urinaire est soupçonnée¹. La forte incidence de contamination lors d'utilisation de sacs entraîne des reprises de cultures, des examens radiologiques et des hospitalisations inutiles ainsi que des traitements non justifiés.

Nous pensons que les raisons invoquées pour recourir au-

tomatiquement aux ponctions vésicales sont un peu exagérées. En effet, si un premier prélèvement par sac, après un nettoyage adéquat du pénis ou de la vulve, donne des résultats d'analyse normaux, un test de nitrites (« labstick » ou l'équivalent) négatif, les résultats de la culture risquent aussi d'être négatifs, auquel cas il nous semble inutile de procéder à une ponction. Si, au contraire, elle est positive et à plus forte raison si plusieurs germes sont présents, il est alors indiqué de confirmer la présence d'une infection avant tout traitement, en faisant une ponction vésicale. La Société canadienne de pédiatrie a emboîté récemment le pas en recommandant au médecin, en cas de culture d'urine positive prélevée par sac, de procéder rapidement à une ponction vésicale ou à un cathétérisme avant tout traitement et de former le personnel médical en conséquence².

Chez les enfants d'au moins deux ans ne portant plus de couches et offrant une certaine collaboration, un prélèvement du « mi-jet » après une désinfection adéquate donne des résultats fiables. Mais attention, il est nécessaire de prélever l'échantillon au milieu de la miction pour éviter toute contamination. De façon très prosaïque, le médecin doit expliquer à la personne qui procédera au recueil de l'urine, parent ou enfant, qu'il doit se mouiller les doigts lors du prélèvement, c'est-à-dire au moment de la contraction maximale du muscle de la vessie, surtout chez les filles, afin de limiter le contact avec la muqueuse vulvaire. Chez le garçon, le prépuce doit être rétracté dans les limites du possible. Que faire si l'enfant ne collabore pas ? Utiliser les sacs collecteurs après un nettoyage adéquat de la vulve ou du gland.

Enfin, en dernier recours, s'il reste un doute sur la qualité de ces prélèvements, mais seulement dans ce cas, le cathétérisme, beaucoup plus traumatisant physiquement et psychologiquement, est indiqué.

En conclusion, il est d'observation courante que les prélèvements urinaires chez les petits patients posent des problèmes techniques, dont celui de la contamination bactérienne, ce qui explique le recours fréquent au cathétérisme. Cependant, cette intervention est perçue par l'enfant comme agressive, voire humiliante. Il est donc important que le médecin traitant prenne le temps d'expliquer aux parents et à l'enfant comment effectuer un prélèvement urinaire afin d'éviter la prescription exagérée de cathétérismes ou de ponctions vésicales. ☹

1. Al-Orifi F, McGilliray D, Tange S, Kramer MS. Urine culture from bag specimens in young children: are the risk too high? *J Paediatr* 2000; 137 : 221-6.

2. Canadian Paediatric Society. Bag urine specimens still not appropriate in diagnosing urinary tract infections in infants. *Paediatr Child Health* 2004; 9 : 377-8.

3. Greaves J, Buckmaster A. Abolishing the bag: a quality assurance project on urine collection. *J Paediatr Child Health* 2001; 37 : 1440-754.

4. Li PS, Na LC, Wong SN. Is bag urine culture useful in monitoring urinary tract infection in infant? *J Paediatr Child Health* 2002; 38 : 377.

arriver que certains partenaires sentent la présence de l'anneau. Toutefois, cela ne dérangerait pas 90 % des couples, selon les études cliniques.

Un anneau pratique

Les femmes qui ne veulent pas avoir leurs règles peuvent également utiliser le NuvaRing de façon continue, comme cela est possible avec les contraceptifs oraux. « On sait que l'anneau reste efficace jusqu'à 4,5 à 5 semaines après son insertion. Il serait donc justifié de recommander aux patientes qui veulent en faire un usage continu de changer d'anneau au début de chaque mois, sans avoir de période d'arrêt. Si une femme commence à avoir de petits saignements après quelques mois d'utilisation, elle n'a qu'à retirer l'anneau pendant une semaine, puis à en remettre un nouveau par la suite », explique le médecin.

Dans de rares cas, si l'anneau n'a pas été inséré correctement, il peut glisser hors du vagin, par exemple, lors du retrait d'un tampon hygiénique, pendant la défécation, au cours d'un effort soutenu ou en cas de constipation grave. Par ailleurs, certains problèmes comme le prolapsus utérin, les rectocèles et les cystocèles peuvent aussi entraîner l'expulsion du NuvaRing.

Lorsque l'anneau sort, il suffit de le rincer à l'eau froide ou tiède et de le réintroduire immédiatement. Toutefois, un retrait de plus de trois heures réduit l'efficacité du NuvaRing. Une méthode barrière, comme un préservatif, devrait être utilisée en plus du NuvaRing jusqu'à ce que l'anneau ait été en place de manière continue pendant sept jours.

Comparable à la pilule

Le NuvaRing, qui constitue un mode d'administration nouveau, est un contraceptif hormonal similaire à la pilule. Son efficacité pour prévenir la grossesse est la même, soit de 99 %.

Au cours des essais cliniques, les effets secondaires signalés par de 5 % à 14 % des utilisatrices du NuvaRing ont été les suivants : vaginite, céphalées, infection des voies respiratoires supérieures, leucorrhée, sinusite, gain pondéral et nausées. Comme les autres associations hormonales contraceptives, l'anneau peut être lié

à une augmentation du risque de problèmes, comme la thrombophlébite, l'embolie pulmonaire, l'infarctus du myocarde et les hémorragies cérébrales.

Le NuvaRing est vendu en boîte de trois ou à l'unité. Un anneau individuel coûte approximativement 29 \$. 

Migraine un sumatriptan à dissolution rapide

Francine Fiore

Premier triptan approuvé au Canada en 1992, le sumatriptan (Imitrex^{MC}) est offert dans une nouvelle formule à dissolution rapide, l'Imitrex DF^{MC}. Il remplace les comprimés habituels qui sont retirés du marché.

« Le nouveau sumatriptan constitue une véritable amélioration du traitement de la migraine puisqu'il agit plus rapidement. Cependant, il n'est pas une panacée, car les triptans ne conviennent pas à tous les patients », estime le **D^r Michel Aubé**, neurologue et professeur à l'Institut neurologique de Montréal.

Le nouveau sumatriptan a l'avantage de se désintégrer en quelques minutes dans l'estomac, ce qui accélère son absorption dans la circulation sanguine et assure un soulagement rapide de la migraine. Au cours d'une étude clinique portant sur 432 sujets, près de 45 % des patients ayant pris une dose de 100 mg d'Imitrex DF pendant la phase de douleur légère de la migraine ont ressenti un soulagement complet en une heure et 66 % en deux heures¹. Le taux de disparition de la douleur après 30 minutes était, par ailleurs, statistiquement supérieur avec le nouveau médicament qu'avec le placebo.

À la Clinique de la migraine de Montréal, le **D^r Jean-Louis Lalonde**, neurochirurgien,

1. Carpay J et coll. Efficacy and Tolerability of sumatriptan tablets in a fast-disintegrating, rapid-release formulation for the acute treatment of migraine: results of a multicenter, randomized, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2004 ; 26 : 214-23.

a utilisé l'Imitrex DF chez certains de ses patients. Deux d'entre eux ont obtenu un soulagement deux fois plus rapide qu'avec le sumatriptan ordinaire par voie orale, soit en 30 minutes. « Bien sûr, l'administration sous-cutanée demeure la voie la plus rapide, car elle apporte un soulagement en 15 minutes », dit-il. Quant à la vaporisation nasale, elle est en général peu appréciée par les patients qui ne sont jamais certains de la quantité de médicament inhalée et qui se plaignent parfois d'irritation de la muqueuse nasale.

Comme il contient l'ingrédient actif original, l'Imitrex DF serait aussi sûr que la première version des comprimés. Il reste également contre-indiqué chez les sujets présentant des antécédents ou souffrant de maladies cardiovasculaires ou vasculaires cérébrales et d'hypertension artérielle.

L'Imitrex DF, un produit de GlaxoSmithKline, coûte environ 105 \$ pour six comprimés de 100 mg et quelque 100 \$ pour six cachets de 50 mg. ☞

Un vernis à ongle pour traiter l'onychomycose

Francine Fiore

Affectant environ 12 % de la population générale et 50 % des personnes âgées, l'onychomycose peut dorénavant être traitée à l'aide d'un nouveau médicament antifongique présenté sous la forme d'un vernis à ongle, le Penlac^{MC} (solution topique de ciclopirox à 8 %). Ce produit est indiqué chez les patients aux prises avec une onychomycose légère ou modérée des ongles de doigts ou d'orteils sans atteinte de la lunule.

Le traitement de choix pour les onychomycoses demeure toutefois un médicament à action générale. « Le terbinafide (Lamisil®) permet d'obtenir dans 85 % des cas une guérison après un traitement de quatre mois », explique le **D^r Michel Lassonde**, dermatologue à l'Institut de dermatologie de Montréal.

Le Penlac est loin d'avoir cette efficacité. Dans deux essais cliniques regroupant au total

460 participants, le ciclopirox a été utilisé chez des patients souffrant d'une onychomycose du gros orteil affectant de 20 % à 65 % de la tablette unguéale. Les résultats indiquent une guérison clinique (culture négative et ongle sain) chez 6 % des patients dans la première étude et 9 % dans la seconde après 48 semaines de traitement.

Selon le D^r Lassonde, le Penlac constitue une solution de rechange pour les patients qui ne veulent pas ou ne peuvent pas recevoir un traitement à action générale, comme les personnes âgées qui prennent plusieurs médicaments. « Le Penlac est supérieur aux rèmes et permet d'éviter la dissémination du champignon », précise le spécialiste.

Les études cliniques ont d'ailleurs révélé que le ciclopirox pénètre jusqu'à une profondeur d'environ 0,4 mm. « Les médicaments topiques sous forme de crème présentent un problème de pénétration de l'ingrédient actif », indique le D^r **Guy Sylvestre**, dermatologue à la Clinique de dermatologie esthétique de Montréal.

Peu d'effets secondaires

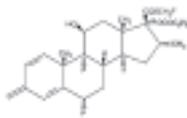
Le Penlac a l'avantage d'être un produit topique. « Il permet d'éviter les effets secondaires des antifongiques, dont une toxicité hépatique, des nausées, des maux de tête et de l'urticaire que ne peuvent supporter certains patients », explique le D^r Sylvestre. Le ciclopirox, pour sa part, a surtout été associé, dans les essais cliniques, à de l'érythème périunguéal et de l'érythème de la partie proximale du repli cutané de l'ongle. Ces réactions ne sont cependant survenues que chez 5 % des patients.

Sous forme de vernis à ongle, le produit est également pratique. Il ne nécessite qu'une seule application par jour sur le lit de l'ongle, sur l'hyponychium et sur la face antérieure de la tablette unguéale lorsqu'elle se détache du lit unguéal. La durée du traitement peut atteindre 48 semaines.

Le Penlac est un produit des Laboratoires Dermik, la division de dermatologie d'Aventis Pharmaceuticals. Il est offert en flacon de verre de 6 grammes, au coût d'environ 120 \$, et de 3 grammes. ☞

(Suite à la page 108) >>>

Formule développée :



Formule moléculaire :

C₂₅H₃₂F₇O₅

Poids moléculaire :

500,6

Description :

Le propionate de fluticasone est une poudre blanche ou blanc cassé. Il est entièrement soluble dans le diméthylsulfoxyde et dans le diméthylformamide, quelque peu soluble dans l'acétone, le dichlorométhane, l'acétate d'éthyle et le chloroforme, légèrement soluble dans le méthanol et l'éthanol à 95 %, et presque insoluble dans l'eau. Le propionate de fluticasone se décompose sans fusion. Le début de la décomposition se produit à environ 225 °C.

Composition

ADVAIR® DISKUS® est un dispositif d'inhalation de poudre sèche qui libère 50 µg de salmétril et 100, 250 ou 500 µg de propionate de fluticasone par inhalation. La préparation contient également du lactose (qui renferme des protéines de lait). ADVAIR® en aérosol pour inhalation comporte une suspension de salmétril et de propionate de fluticasone dans le gaz propulseur HFA-134a (1,1,1,2-tétrafluoroéthane). Il ne contient aucun excipient. Chaque fois qu'elle est actionnée, la valve doseuse libère une dose de 25 µg de salmétril et une dose de 125 ou 250 µg de propionate de fluticasone.

Ce produit ne contient pas de chlorofluorocarbure (CFC) comme gaz propulseur.

Stabilité et recommandations d'emballage

ADVAIR® DISKUS® – Ne pas conserver ADVAIR® DISKUS® à plus de 30 °C. Garder ce médicament dans un endroit sec.

ADVAIR® en aérosol pour inhalation – Conserver ADVAIR® en aérosol pour inhalation à une température se situant entre 15 et 25 °C. Protéger ce produit du gel et de la lumière directe du soleil.

Contenu sous pression. Le contenu peut exploser s'il est chauffé. Ne pas le mettre dans de l'eau chaude ni près d'un radiateur, d'un poêle ou d'autres sources de chaleur. Même s'il semble vide, le contenant ne doit être ni perforé, ni incinéré, ni entassé à une température dépassant 25 °C.

Comme dans le cas de la plupart des médicaments pour inhalation en cartouche pressurisée, l'effet thérapeutique de ce médicament risque d'être moins marqué si la cartouche est froide.

PRÉSENTATION

ADVAIR® DISKUS® est un dispositif d'inhalation en plastique qui renferme une bande d'aluminium de 28 ou 60 caques. Chaque caque contient 50 microgrammes (µg) de salmétril (sous forme de sel de xinafole) et 100, 250 ou 500 µg de propionate de fluticasone comme principes actifs. Elle renferme également du lactose, 3 composants des protéines de lait comme vésicule.

ADVAIR® en aérosol pour inhalation se présente sous la forme d'un aérosol-doseur pressurisé qui consiste en une cartouche en aluminium munie d'une valve doseuse. Chaque cartouche est munie d'un adaptateur/dispositif d'actionnement manuel. Un capuchon attaché par une cornière protège l'embout buccal entre les utilisations. ADVAIR® en aérosol pour inhalation est offert en deux concentrations : ADVAIR® 125 (25 µg de salmétril et 125 µg de propionate de fluticasone) et ADVAIR® 250 (25 µg de salmétril et 250 µg de propionate de fluticasone). Offert en format de 120 doses.

Monographie de produit fournie sur demande.

Révisé en mars 2004



GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road North
Mississauga, Ontario L5N 6L4



*ADVAIR® et DISKUS® sont des marques déposées, utilisées sous licence par GlaxoSmithKline Inc. *L'apparence, à savoir la couleur, la forme et la taille, du dispositif d'inhalation DISKUS® est une marque de commerce, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.

◀◀ (Suite de la page 24)

Dépistage du cancer du sein dans les communautés culturelles

Francine Fiore

Une importante campagne d'information destinée aux femmes de 50 à 69 ans des communautés culturelles de Montréal a été mise sur pied par la Direction de santé publique de Montréal et son Centre de coordination du Programme québécois de dépistage du cancer du sein (PQDCS). Lancée en décembre dernier, cette campagne, qui se poursuivra jusqu'en avril prochain, encourage les femmes allophones à passer gratuitement une mammographie tous les deux ans.

Montréal compte environ 200 000 femmes de 50 à 69 ans, dont la moitié sont nées à l'extérieur du Canada. L'objectif de la campagne est d'accroître d'au moins 5 %, dès la première année, le taux de participation de ces dernières au programme de dépistage, ce qui équivaut à environ 10 000 femmes de plus.

Le défi de la campagne d'information est de mieux expliquer aux femmes allophones les avantages du PQDCS en adaptant les messages à leurs valeurs, explique le D^r Pierre Audet-Lapointe, médecin-conseil au PQDCS. « Les femmes allophones sont difficiles à joindre, car leur culture attache moins d'importance à la santé des femmes en général et aux seins en particulier. De plus, la barrière des langues ne facilite pas les choses. »

La campagne d'information mise donc sur la collaboration de représentants crédibles des principales communautés culturelles de Montréal et d'un partenariat avec deux médias multilingues ayant une importante audience dans ces milieux, soit CKDG FM 105,1 (radio) et CH Montréal, Câble 14 (TV).

Appel aux médecins

Selon les résultats d'un récent sondage commandé par la Direction de santé publique, seulement 11 % des femmes nées à l'extérieur du Canada et vivant à Montréal disent avoir appris l'existence du programme de dépistage par leur médecin. Trente pour cent mentionnent plutôt la lettre comme source d'information et 15 %, la publicité à la télévision. Devant ces résultats, les organisateurs de la campagne lancent un appel aux médecins de famille afin qu'ils sensibilisent leurs patientes immigrantes de 50 à 69 ans à l'importance de passer une mammographie. Leur rôle, selon le D^r Audet-Lapointe, est de convaincre les femmes allophones, de participer comme les autres au programme et de les suivre pour qu'elles passent l'examen de rappel. Quatorze centres de dépistage ont été désignés à Montréal dans le cadre du PQDCS.

Rappelons que le principal objectif du programme est de réduire de 25 % le taux de mortalité par cancer du sein chez l'ensemble des femmes québécoises de 50 à 69 ans au cours de la prochaine décennie.

Renseignements :
www.santepub-mtl.qc.ca/cancer

(Suite à la page 110) >>>

RECOMMANDATIONS SPÉCIALES CONCERNANT L'ADMINISTRATION

Il est recommandé de prendre les comprimés ALESSE™ chaque jour, au même moment et de préférence après le repas...

CYCLE DÉBUTANT EN ORDINAIRE

Omission d'une pilule : Prenez la quantité qui vous reste après le moment de l'oubli et prenez la pilule suivante à l'heure habituelle...

CYCLE DÉBUTANT AUTRE JOUR DU DIMANCHE

Omission d'une pilule : Prenez la quantité qui vous reste après le moment de l'oubli et prenez la pilule suivante à l'heure habituelle...

AINSI

Le moment idéal de traitement de l'œdème est le début de la phase de prémenstruelle de l'ovulation...

PRÉSENTATIONS POSOLOGIQUES

Les comprimés ALESSE™ sont disponibles en plaquettes individuelles pour le régime de 21 jours (ALESSE™ 21) et le régime de 28 jours (ALESSE™ 28)...



Monographie du produit fournie sur demande.

◀◀ (Suite de la page 108)

Mise en garde Reminyl et Amaryl une confusion possible

Janssen-Ortho et Aventis Pharma tiennent à avvertir les médecins qu'aux États-Unis des patients à qui l'on avait prescrit du Reminyl® (galantamine), un médicament destiné au traitement de la démence de type Alzheimer, ont plutôt reçu un produit indiqué pour traiter le diabète de type 2. Deux décès ont été signalés.

Les fabricants des deux médicaments en cause ont recensé 36 signalements spontanés d'erreurs de médicaments. La faille vient souvent d'ordonnances mal rédigées, mal interprétées, mal étiquetées ou mal exécutées à cause de la ressemblance du nom des deux produits. Il faut mentionner que quelque 3,5 millions d'ordonnances de Reminyl ont été rédigées entre le moment de son lancement et le mois d'août 2004.

Les deux fabricants recommandent aux médecins : d'inscrire lisiblement, en caractères d'imprimerie, le nom du médicament quand ils rédigent une ordonnance ; d'épeler le nom du médicament quand ils communiquent leur ordonnance par téléphone.

Espérance de vie les hommes font des gains !

Francine Fiore

Au Canada, l'espérance de vie des hommes à la naissance a augmenté de 0,2 année en 2002. Selon Statistique Canada, il s'agit d'une hausse de deux mois et demi par rapport à l'année précédente. Ainsi, un garçon canadien né en 2002 pourrait vivre jusqu'à l'âge de 77,2 ans.

Pour la même année, l'espérance de vie chez l'ensemble des deux sexes a atteint 79,7 ans, soit 0,1 année de plus qu'en 2001. Cette augmentation est entièrement attribuable aux gains chez les hommes. Aucune amélioration n'a eu lieu chez les femmes pour qui l'espérance de vie atteint 82,1 ans. L'accroissement de la longévité au Canada n'est pas nouveau. Entre 1979 et 2002, soit pendant près d'un quart de siècle, les hommes ont gagné 5,8 années et les femmes, 3,3 années.

Toujours en 2002, l'espérance de vie à partir de 65 ans ne s'est améliorée que chez les hommes, grimpaient de 0,1 année. Selon les taux de mortalité de 2002, les hommes âgés de 65 ans peuvent espérer vivre 17,2 autres années tandis que les femmes pourront rester en vie 20,6 années supplémentaires.

(Suite à la page 112) ▶▶▶

Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde : Il faut individualiser la posologie d'ALDACE (ramipril). Au moment de commencer le traitement, il faut tenir compte des médicaments que prend déjà le patient et de sa tension artérielle avant le traitement. On doit entreprendre le traitement sous étroite surveillance médicale, généralement en milieu hospitalier, de 3 à 10 jours après un infarctus aigu du myocarde, si le patient est stable sur le plan hémodynamique et qu'il présente des signes cliniques d'insuffisance cardiaque. On recommande de commencer le traitement par une posologie de 2,5 mg d'ALDACE, 2 fois par jour, soit une prise le matin et une le soir. Si le patient tolère bien cette posologie, on peut l'augmenter en la doublant tous les 1 à 3 jours, selon la réaction du patient. La dose quotidienne maximale d'ALDACE ne devrait pas dépasser 5 mg, 2 fois par jour. Après avoir administré la première dose d'ALDACE, on doit surveiller le patient pendant au moins deux heures et ensuite jusqu'à ce que la tension artérielle soit devenue stable pendant au moins une heure. Si cette posologie entraîne de l'hypotension chez le patient, on recommande de diminuer la dose à 1,25 mg, 2 fois par jour, lorsque l'hyponatremie sera éliminée adéquatement (voir la section MISES EN GARDE - Hypotension). Les patients qui ont connu un déficit sodique ou hydrique et ceux qui ont reçu des diurétiques présentent un risque accru d'hypotension (voir la section MISES EN GARDE - Hypotension). On peut observer une chute excessive de la tension artérielle, surtout dans les cas suivants : après l'administration de la première dose d'ALDACE lors de chaque ajustement posologique, après chaque première augmentation de la dose d'ALDACE, après l'administration de la première dose d'un traitement concomitant avec un diurétique ou après avoir augmenté la dose d'un diurétique administré en association. Si la situation le permet, la dose de tout traitement concomitant avec un diurétique devrait être réduite, ou peut diminuer le risque d'hypotension (voir la section PRÉCAUTIONS - Interactions médicamenteuses). Chez ces patients, il faut envisager la diminution de la dose de départ jusqu'à 1,25 mg d'ALDACE.

Utilisation en présence d'une dysfonction rénale : Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine entre 20 et 50 mL/min/1,73 m² de surface corporelle), on recommande généralement de commencer le traitement par une posologie de 1,25 mg d'ALDACE, une fois par jour. On peut augmenter cette dose avec prudence jusqu'à 1,25 mg d'ALDACE, 2 fois par jour, selon la réaction du patient sur le plan clinique et sa tolérance. Les données sont en faveur de l'utilisation du ramipril à la suite d'un infarctus aigu du myocarde chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et une insuffisance rénale grave sont insuffisantes (voir les sections ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Pharmacocinétique et métabolisme, et PRÉCAUTIONS - En présence d'une dysfonction rénale).

Utilisation en présence d'une dysfonction hépatique : Les données dont on dispose sur l'utilisation du ramipril à la suite d'un infarctus aigu du myocarde chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et une dysfonction hépatique sont insuffisantes. Il faut donc réduire la dose et exercer une étroite surveillance de ces patients (voir les sections ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Pharmacocinétique et métabolisme, et PRÉCAUTIONS - En présence d'une dysfonction hépatique).

Prise en charge des patients présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires : La dose initiale recommandée est de 2,5 mg d'ALDACE, 1 fois par jour. Cette dose doit être augmentée graduellement, selon la tolérance. Il est recommandé de doubler la dose après 1 semaine de traitement, puis de la faire passer à 10 mg après 3 autres semaines de traitement. La dose d'entretien habituelle est de 10 mg par jour (voir les sections ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS). Pour les groupes présentant un risque particulier, comme les patients atteints d'une dysfonction rénale ou hépatique, ou présentant un risque accru d'hypotension (patients avec un déficit hydrique ou sodique, patients traités par un diurétique), suivre les recommandations posologiques données précédemment (voir les sections MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).

FORME POSOLOGIQUE

a) Composition

Les capsules d'ALDACE (ramipril) dosées à 1,25 mg, 2,5 mg, 5,0 mg et 10,0 mg contiennent respectivement 1,25 mg, 2,5 mg, 5,0 mg et 10,0 mg de ramipril, l'ingrédient actif. Composition qualitative des capsules d'ALDACE, quelle que soit leur teneur en principe actif : ramipril, amidon préaggloméré comme diluant, lubrifiant et agent désagrégant et enveloppes de gélatine vides. Pour toutes les tenues d'ALDACE, les enveloppes de gélatine vides sont composées de gélatine, mais les colorants sont optiques à chaque teneur (voir ci-dessous).

TENEUR EN PRINCIPE ACTIF	COLORIS DE LA CAPSULE	FOND DE LA CAPSULE
1,25 mg	Oxyde de fer jaune Dioxyde de titane	Dioxyde de titane
2,5 mg	Oxyde de fer jaune ADBC rouge n° 3 Dioxyde de titane	Dioxyde de titane
5,0 mg	ADBC bleu n° 2 ADBC rouge n° 3 Dioxyde de titane	Dioxyde de titane
10,0 mg	ADBC bleu n° 2 ADBC rouge n° 3 Oxyde de fer noir Dioxyde de titane	Dioxyde de titane

b) Recommandations concernant la stabilité et la conservation du produit :

Conserver ALDACE (ramipril) dans son contenant d'origine, à une température ambiante inférieure à 25 °C, et pas au-delà de la date de péremption indiquée sur le contenant. **PRÉSENTATION :** ALDACE (ramipril) est offert en capsules de gélatine dure de couleur n° 4 : 1,25 mg (fond blanc opaque et jaune), 2,5 mg (fond blanc opaque et orange), 5,0 mg (fond blanc opaque et rouge), 10,0 mg (fond blanc opaque et bleu). Les capsules ALDACE de 1,25 mg, 2,5 mg, 5,0 mg et 10,0 mg sont conditionnées en boîtes de 30 capsules (2 plaquettes alvéolaires de 15 capsules chacune), flacons de 100 capsules et de 500 capsules également disponibles.

Mirographie du produit disponible sur demande.

RÉFÉRENCES : 1. Monographie d'ALDACE. 2. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (HOPE) Trial. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342(3):145-53.

© Marque déposée du groupe Aventis, utilisée sous licence par Aventis Pharma Inc., Laval (Québec) H7L 4A6. 30069017

◀◀ (Suite de la page 110)

Hausse de la mortalité infantile

Par ailleurs, le taux de mortalité infantile (proportion de décès au cours de la première année de vie) a atteint 5,4 décès pour chaque tranche de 1000 nouveau-nés vivants en 2002 comparativement à 5,2 en 2001. Chez les filles, ce taux était de 4,9 décès pour 1000 naissances d'enfant en vie comparativement à 4,6 en 2001. Celui des garçons est demeuré inchangé à 5,8.

L'augmentation du taux de mortalité infantile est entièrement attribuable aux décès de nouveau-nés de moins d'un jour. Leur taux de mortalité, qui était de 2,3 pour 1000 naissances vivantes en 2001, a atteint 2,5 l'année suivante, notamment à cause d'une augmentation du taux de mortalité des nouveau-nés en Alberta.

Accouchements au Canada variations des interventions
Francine Fiore

Un nouveau rapport de l'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS) intitulé *Donner naissance au Canada : Un profil régional*, deuxième partie d'une série de quatre ouvrages, présente pour la première fois des renseignements sur les soins à la mère et à l'enfant à l'échelle régionale, provinciale, territoriale et nationale.

Selon le document, la fréquence de certaines interventions au cours

des accouchements varie selon les régions. Par exemple, en 2001-2002, l'anesthésie épidurale a été utilisée dans près de la moitié (45,4 %) de tous les accouchements vaginaux. Toutefois, dans l'ensemble du Canada, les taux s'échelonnaient de 4,0 % dans les Territoires du Nord-Ouest à plus de 60 % au Québec. Dans les régions sanitaires de 75 000 habitants ou plus, l'écart était encore plus grand, soit de 4 % à 75 %.

La même année, un bébé sur six (16,5 %) naissait par césarienne comparativement à un bébé sur sept (13,8 %) en 1998-1999. De même, le nombre d'accouchements provoqués par des médicaments a augmenté au cours des dix dernières années, passant d'environ un accouchement sur huit (12,9 %) à un sur cinq (19,7 %) en 2000-2001.

Par contre, d'autres techniques courantes sont en perte de vitesse. Pratiquées dans près de la moitié des accouchements vaginaux (49,1 %) en 1991-1992, les épisiotomies ne l'étaient plus que dans moins d'un quart des naissances (23,8 %) en 2000-2001. Il en est de même du recours aux forceps. Au début des années 1990, ils étaient utilisés dans 11 % des accouchements vaginaux et dans seulement 6 % des cas en 2000-2001.

Quant aux extractions par ventouse obstétricale, elles ont augmenté, passant de 7 % pour les accouchements vaginaux à 11 % durant la même période. Les taux régionaux de ces deux techniques

(Suite à la page 119) ▶▶▶

Les effets indésirables les plus habituels pendant le traitement par AXEHI ont été les nausées, le somnolence, les céphalées, la parosmésie et la sécheresse de la bouche. Des effets indésirables à long terme, au cours desquels les patients pouvaient traiter des crises migraineuses pendant des périodes durant jusqu'à un an, 5 % (soit 63 patients sur 1 247) ont abandonné les études en raison de manifestations indésirables.

Le tableau 2 présente les manifestations indésirables signalées chez au moins 1 % des sujets traités par AXEHI à une incidence plus élevée que chez les patients recevant un placebo, soit ceux ayant traité avec placebo, soit ceux ayant traité avec AXEHI à une incidence plus élevée que chez les patients recevant un placebo.

Tableau 2. Incidence de manifestations indésirables lors des essais cliniques contrôlés (signalés chez au moins 1 % des patients traités par AXEHI et ayant une incidence plus élevée que chez les patients recevant un placebo)

Manifestation indésirable	AXEHI 6,25 mg (n = 527)	AXEHI 12,5 mg (n = 1 313)	Placebo (n = 386)
Voies digestives			
nausées	1	2	1
Sécheresse de la bouche	1	1	0,5
Système nerveux			
somnolence	1	1	0,5

De façon générale, AXEHI est bien toléré. La plupart des manifestations indésirables étaient de faible intensité et passagères, et n'ont pas entraîné d'arrêt de durée. L'incidence de manifestations indésirables lors des essais cliniques contrôlés était indépendante du sexe, du poids, de l'âge, de la présence ou non d'au moins un traitement adjuvant préventif de la migraine ou de contraceptifs oraux. On ne dispose pas de suffisamment de données pour évaluer l'effet de la race sur l'incidence des manifestations indésirables.

Autres manifestations indésirables

La fréquence des manifestations indésirables moites souvent signalées est présentée plus loin. Toutefois, il n'est pas possible de déterminer de façon fiable le rôle causal d'AXEHI dans ces cas. Les plus grandes différences au niveau de la notification des manifestations indésirables, les terminologies utilisées pour les décrire, etc. limitent l'utilité des estimations quantitatives de fréquence qui sont présentées. La fréquence des manifestations indésirables correspond au nombre de patients ayant utilisé AXEHI dans les essais cliniques contrôlés et ayant signalé la manifestation, divisé par le nombre total de patients ayant reçu AXEHI dans ces études. Toutes les manifestations indésirables signalées sont incluses, sauf celles déjà incluses dans le tableau 2 et celles qui ne sont probablement pas liées à un médicament. Les manifestations sont de plus classées par système organique et présentées par ordre croissant de fréquence en classant les chiffres suivants : les manifestations indésirables les plus souvent signalées chez au moins 1/100 patients, les manifestations peu fréquemment signalées chez 1/100 à 1/1 000 patients, et les manifestations rarement signalées chez moins de 1/1 000 patients.

Ensemble de l'organisme: Manifestations fréquentes : céphalées. Manifestations peu fréquentes : orange ou douleur abdominale, asthénie, frissons, douleur lombaire, douleur thoracique, douleur cervicale, fatigue et rigidité de cou. Manifestations rares : fièvre, pharyngite.

Système cardiovasculaire: Manifestations peu fréquentes : vasodilatation, palpitations et tachycardie. Manifestations rares : syndrome péroratoire, anomalies du rythme cardiaque, hypotension et syncope.

Système digestif: Manifestations peu fréquentes : diarrhée, vomissements et constipation. Manifestations rares : baisse de l'appétit, augmentation de l'appétit, colique, gastro, gastro aigüe, reflux gastro-œsophagien, soif et augmentation de la salivation.

Métabolisme: Manifestations peu fréquentes : hypoglycémie et augmentation de la créatinine-sérum. Manifestations rares : augmentation de la gamma-glutamyl-transférase et de l'hydrocortisole.

Appareil musculo-squelettique: Manifestations peu fréquentes : myalgie et douleur musculaire. Manifestations rares : arthralgie, arthrite et myopathie.

Système nerveux: Manifestations fréquentes : étourdissements et somnolence. Manifestations peu fréquentes : tremblements, vertige, insémité, hyperosmose, réouverture d'impotence, stimulation du SNC, insémité et tonicité. Manifestations rares : changements anormaux, affaiblissement de la concentration, problèmes de coordination, symptômes dépressifs, captation, hyperémie, légers, névralgie, neuropathie, crampes et dystonie.

Voies respiratoires: Manifestations peu fréquentes : prurit, rhinite, dyspnée, la grippe, sinusite, bronchite et épistaxis. Manifestations rares : hyperventilation, laryngite et étourdissements.

Peau: Manifestations peu fréquentes : douleur, dermatite, érythème, prurit et éruption cutanée.

Organes des sens: Manifestations peu fréquentes : douleur auriculaire, conjonctivite, irritation des yeux, hyperacousie et altération du goût. Manifestations rares : diplopie, sécheresse des yeux, douleur oculaire, cécité nyctale, ptosis, scotome et bruits.

Système urinaire: La dysurie était une manifestation peu fréquente.

Inconvénient à long terme

Lors d'une étude ouverte de longue durée, 762 patients ont utilisé AXEHI pour traiter 13 751 crises migraineuses pendant des périodes pouvant atteindre un an. Les migraines pouvaient être traitées soit par une seule dose d'AXEHI à 12,5 mg soit par une dose totale de 12,5 mg d'AXEHI au cours d'une seconde dose de 12,5 mg en cas de besoin. Pendant cette étude, 3 % des patients (21 sur 762) se sont déclarés à cause d'une expérience indésirable. Les manifestations indésirables les plus fréquentes (ce qui produisait chez plus de 5 % des patients) ont été, par ordre de fréquence décroissante, les suivants : douleur lombaire (8 %), brucellose (5,4 %), asthénie pseudoepidémique (5,8 %), pleurésie (1,8 %), vomissements (1,2 %), rhinite (1,1 %), douleurs osseuses (3,4 %) et sinusite (3,4 %). Étant donné que cette étude n'était pas contrôlée par placebo, il n'est pas possible de déterminer le rôle causal d'AXEHI de façon concluante.

EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS EN POSTCOMMERCIALISATION

Cette liste résume les effets indésirables relevés dans le cadre des essais cliniques d'AXEHI (mélaté d'almolriptan). Les manifestations indésirables suivantes ont été signalées chez des patients utilisant des comprimés AXEHI commercialisés et travers le réseau des services de pharmacologie. Étant donné la nature non contrôlée de la pharmacovigilance, il n'est pas possible de déterminer avec certitude la proportion des cas signalés qui ont été réellement causés par AXEHI, ni d'établir la relation de cause à effet de façon concluante.

Des manifestations cardiovasculaires graves ont été rapportées dans les jugulaires fournies suivant l'administration d'AXEHI, y compris l'infarctus du myocarde aigu, l'angor pectoris coronarien et l'arrêt de pompe, ont été signalés.

AXEHI peut, quoique très rarement, provoquer un angor pectoris coronarien. Au moins un des cas signalés s'est produit chez un patient n'ayant pas d'antécédents cardiaques et présentant une absence documentée de coronaropathie ou **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE, EFFETS INDÉSIRABLES** ou **PRÉCAUTIONS À PRENDRE**.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Les patients et les volontaires qui ont reçu des doses orales uniques de 100 à 100 mg d'AXEHI (mélaté d'almolriptan) n'ont pas subi de manifestations indésirables notables. Pendant les essais cliniques, un patient a ingéré 62,5 mg sur une période de 5 heures et un autre a ingéré 100 mg sur une période de 38 heures. Ni l'un ni l'autre n'a eu de réaction indésirable.

Si on se base sur la pharmacologie des agonistes des récepteurs 5-HT₁, l'apparition ou d'autres symptômes cardiovasculaires plus graves peuvent se développer après un surdosage. La décontamination gastro-intestinale (soit à l'aide de lavage gastrique suivi de l'administration de charbon actif) doit être envisagée chez les patients chez qui on soupçonne un surdosage d'AXEHI. Une surveillance clinique et électrocardiographique sera maintenue pendant au moins 24 heures, même en l'absence de tout symptôme clinique. On ignore les effets de l'hémodialyse ou de la dialyse péritonéale sur les concentrations plasmatiques d'almolriptan.

PHARMACOLOGIE ET MODE D'EMPLOI

Lors des essais cliniques contrôlés, des doses uniques de 6,25 mg et de 12,5 mg d'AXEHI (mélaté d'almolriptan) se sont révélées efficaces pour le traitement aigu de la migraine chez les adultes. La dose de 12,5 mg avait tendance à être plus efficace (voir **ESSAIS CLINIQUES**). La réponse aux doses de 6,25 mg d'AXEHI dépend du sujet et on doit donc déterminer la dose à prescrire en fonction de l'efficacité.

Si la migraine réapparaît, le patient peut prendre une deuxième dose (à 2 heures après la première), mais sans dépasser deux doses par période de 24 heures. Les essais contrôlés n'ont pas établi de façon concluante l'efficacité d'une seconde dose si la dose initiale est inefficace. On n'a pas non plus établi l'efficacité de produit pour traiter plus de quatre céphalées en moyenne par période de 30 jours.

Inefficacité hépatique

La pharmacocinétique de l'almolriptan n'a pas été évaluée chez les insuffisants hépatiques. Les tests hépatiques prévus au cours de la conduite de l'almolriptan en raison de l'insuffisance hépatique ont été de 60 %. La dose quotidienne maximale ne devait donc pas dépasser 12,5 mg par période de 24 heures et on commençait le traitement avec une dose de 6,25 mg (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE. Populations spéciales - PRÉCAUTIONS À PRENDRE**).

Inefficacité rénale

La cinétique de l'almolriptan était réduite chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. La dose quotidienne maximale ne devait donc pas dépasser 12,5 mg par période de 24 heures et on commençait le traitement avec une dose de 6,25 mg (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE. Populations spéciales - PRÉCAUTIONS À PRENDRE**).

RENSEIGNEMENTS D'ORDRE PHARMACOLOGIQUE

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : mélaté d'almolriptan
Nom chimique : hydroxybutanoate de 1-[5-(2-(2-chlorophényloxy)-1H-indol-5-yl)-méthyl]-sulfonyle pyrrolidine

Formule chimique :



Formule moléculaire : C₁₇H₁₆N₂O₃S
Poids moléculaire : 400,56
Présentation : L'almolriptan est une poudre cristalline blanche à l'hydroxybutanoate.

Solubilité : Facilement soluble dans l'eau et le méthanol, mais pratiquement insoluble dans l'éthanol et le chlorure de méthyle.
pH : 8,77 à 22 ± 2 °C
Point de fusion : 167 à 173 °C

Coefficient de partage : Au pH normal (de 5,4 à 6,3), pour l'eau perfusée, un coefficient de partage de 0,006 entre octanol et eau a été déterminé.

Composition

Ingrédients : mélaté d'almolriptan équivalent à 6,25 ou 12,5 mg d'almolriptan. Excipients : mannitol, cellulose, polyvidone, glycolate d'amidon sodique, fumarate de stéaroyl sodique, oxyde de fer blanc, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneoxyde, propylèneoxyde, oxyde de fer jaune, carboxyméthylcellulose, alcool éthylique, alcool isopropyle, alcool n° 2 (parmi 12,5 mg uniquement) et dioxyde de titane.

Stabilité et recommandations pour l'emballage

Conserver les comprimés AXEHI entre 15 et 30 °C.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

Les comprimés AXEHI (mélaté d'almolriptan) sont disponibles uniquement sur ordonnance.

Les comprimés AXEHI à 6,25 mg contiennent 6,25 mg d'almolriptan et se présentent sous la forme d'un comprimé rond, biconvexe blanc portant l'inscription « 2080 » en rouge. Disponible en dose unitaire de 6 comprimés (plaque) homologue ou feuille d'almolriptan.

Les comprimés AXEHI à 12,5 mg contiennent 12,5 mg d'almolriptan et se présentent sous la forme d'un comprimé rond, biconvexe blanc, portant l'inscription « 4 » en bleu. Disponible en dose unitaire de 6 comprimés (plaque) homologue ou feuille d'almolriptan.

AXEHI est un médicament de l'Annexe F.

La monographie de produit est disponible sur demande pour les professionnels de la santé.

Janssen-Ortho Inc., Toronto, Ontario M3C 1L3
Un tel numéro : 8000 2688
©2003 JANSSEN-ORTHO INC. Sous licence de : Almirall
* Tous droits réservés à une version de référence
sans autres droits de propriété intellectuelle
A19049395R 0803

JANSSEN-ORTHO
1-800-268-7582

◀◀ (Suite de la page 112)

variaient de 2,5 % à 28,2 % pour les accouchements vaginaux.

Soins à l'enfant

En outre, le rapport présente de nouvelles données concernant les soins à l'enfant. Ainsi, en 2000-2001, 35 enfants pour 1000 naissances vivantes (3,5 %) ont été hospitalisés dans les 28 jours suivant leur naissance. En Ontario, plusieurs enfants, soit un nouveau-né sur 10, ont été admis dans un service d'urgence en 2001-2002.

Tant au pays que chez nos voisins ontariens, la jaunisse constituait la principale cause d'hospitalisation. La proportion de nouveau-nés admis dans les unités néonatales de soins intensifs au Canada est passée de 12,6 % en 1994-1995 à 14,4 % en 2001-2002. Le séjour moyen était de deux jours.

On peut commander le rapport *Donner naissance au Canada : Un profil régional* au www.icis.ca.

(Suite de la page 125) ▶▶▶

Fait n°11 sur la SP

Deux fois plus de femmes que d'hommes sont atteints de sclérose en plaques.

Société canadienne de la Sclérose en Plaques

1-800-268-7582

Nouvelles médicales

sproite et tendinite.

Médecine: ecchymose, épistaxis et thrombocytonie.

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

Système hématopoïétique: anémie.

Appareil respiratoire: bronchite, bronchospasme, aggravation du bronchospasme, toux, dyspnée, laryngite et pneumonie.

Peau et annexes: alopecie, dermatite, troubles unguéaux, réaction phototoxique, prurit, éruption érythémateuse, éruption maculopapuleuse, affectations ongles, 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: dysgusic.

Appareil urinaire: albuminurie, cystite, dysurie, hématurie, pollakiurie, calculs rénaux, incontinence urinaire et infection urinaire.

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

Effets indésirables signalés durant les essais sur l'angine et la dysrythmie: Environ 1 300 patients ont été traités par CELEBREX durant des essais sur l'angine et la dysrythmie. Les patients ayant subi une chirurgie buccale ont reçu une dose unique (souvent aller jusqu'à 400 mg) du médicament à l'étude. Au cours d'essais sur la douleur associée à la dysrythmie générale et la douleur consécutive à une chirurgie orthopédique, on a évalué l'effet de doses de CELEBREX allant jusqu'à 600 mg par jour. Les effets indésirables signalés ont été semblables à ceux observés durant les essais sur l'angine. L'œdème alvéolaire (œdème) est le seul nouvel effet indésirable rapporté à l'issue des essais sur la douleur causée par une chirurgie buccale.

Les nausées, les vomissements, les céphalées, les étourdissements et la fièvre ont été les effets indésirables le plus souvent signalés par les quelque 700 patients traités par CELEBREX lors des essais sur la douleur consécutive à une chirurgie générale et à une chirurgie orthopédique.

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 sérieux, quoique rares, chez des patients traités par CELEBREX.

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

Appareil digestif: occlusion intestinale, perforation intestinale, hémorragie digestive, colite avec hémorragie, perforation œsophagienne, pancréatite, diarrhée et ulcères.

Système hématopoïétique et lymphatique: thrombopénie.

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

Métabolisme: hypoglycémie.

Système nerveux: ataxie.

Appareil rénal: insuffisance rénale aiguë.

D'ordre général: septicémie et mort subite.

POSTCOMMERCIALISATION

Les réactions suivantes ont été signalées depuis la mise sur le marché de CELEBREX: céphalées, nausées et arthralgie, de même que les effets ci-dessus, qui sont sérieux, bien qu'ils soient (< 1/10 000) y compris les cas isolés. Comme ces réactions ont été déclarées spontanément au sein d'une population de taille indéterminée, il est impossible d'en estimer la fréquence avec certitude ou d'établir un lien de causalité avec le médicament.

Système hématopoïétique et lymphatique: pancytopenie, agranulocytose, aplasie mégaltaire et leucopénie.

Système immunitaire: réactions allergiques graves et choc anaphylactique.

Psychiatrie: confusion et hallucinations.

Système nerveux central: aggravation de l'épilepsie.

Organes de l'audition et de l'équilibre: baisse de l'acuité auditive.

Coeur: insuffisance cardiaque congestive, insuffisance cardiaque et infarctus du myocarde.

Voies sanguines: vasculite.

Poitrine, thorax et médiastin: bronchospasme.

Appareil digestif: hémorragie gastro-intestinale et pancréatite aiguë.

Foie et voies biliaires: hépatite et ictère.

Peau et tissus sous-cutanés: œdème angioœdémateux et cas isolés d'infarction cutanée, notamment: syndrome de Stevens-Johnson, érythème multiforme avec épidermolyse et érythème polymorphe.

Appareil locomoteur et tissus conjonctifs: myosite.

Reins et appareil urinaire: insuffisance rénale aiguë et néphrite interstitielle.

Des cas d'hémorragie grave (parfois fatale) ont été signalés, surtout chez des patients âgés, associés à une prolongation du temps de Quick chez des patients traités par CELEBREX et la warfarine ou des médicaments similaires en concomitance (voir la rubrique PRÉCAUTIONS).

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été signalé avec CELEBREX durant les essais cliniques. Chez 12 patients, l'administration de doses

allant jusqu'à 2 000 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 rares. Des réactions anaphylactiques s'étant produites à la suite de l'ingestion de doses thérapeutiques d'AINS, elles peuvent également se manifester en cas de surdose. Et en cas de surdose par un AINS, on doit mettre en œuvre les mesures symptomatiques et de soutien appropriées. Il n'existe pas d'antidote spécifique. On ne dispose d'aucune donnée sur l'élimination du célécoxib par hémodialyse, mais compte tenu qu'il se lie fortement aux protéines plasmatiques (> 97 %), il est peu probable que la dialyse soit utile en cas de surdose. Chez les patients traités dans les 4 heures, qui sont symptomatiques au qui ont pris une surdose massive, on peut provoquer des vomissements ou administrer du charbon actif (30 à 100 g chez l'adulte; 1 à 2 g/kg chez l'enfant) ou un purgatif osmotique ou tenter toutes ces mesures. En raison du fort pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques, la dialyse forcée, l'administration de l'urine, l'hémodialyse ou l'hémo-perfusion risquent de ne pas être efficaces.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Antidouleur: La dose quotidienne recommandée de CELEBREX (célécoxib) 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 CELEBREX est de 100 mg 2 (p.), avec ou sans aliments; la dose peut ensuite passer à 200 mg 2 (p.) au besoin.

Douleur aiguë: La dose recommandée de CELEBREX est de 400 mg en une seule prise le premier jour, suivis de 200 mg une fois par jour les jours suivants, durant 7 jours au maximum. On peut incliquer aux patients de prendre une dose additionnelle de 200 mg par jour, au besoin. La dose quotidienne maximale est de 400 mg.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

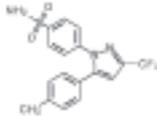
Description du médicament

Formule développée: CELEBREX (célécoxib) est un pyrazole comportant deux angles de substitution sa formule développée est la suivante:

Dénomination commune: célécoxib (DC, USAM)

Formule brute: C₁₇H₁₅F₃N₂O₂S

Dénomination chimique: 4-[3-(4-méthylphényl)-3-



(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-1-yl] benzène sulfonamide

Poids moléculaire: 381,38

Description: Le célécoxib est une poudre blanche.

Point de fusion: le point de fusion du célécoxib se situe vers 160 et 164 °C.

pH et solubilité: Le célécoxib est une molécule neutre au pH physiologique. Selon le système de classification de la Pharmacopée des États-Unis (USP), le célécoxib est « presque insoluble » dans l'eau (un coefficient de partition n-octanol/eau est de 10 000 au pH physiologique (7,0)).

pKa: Le célécoxib est faiblement acide avec un pKa de 11,1.

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

PRÉSENTATION ET CONSERVATION

La capsule CELEBREX (célécoxib) dose à 100 mg, en gélatine dure, blanche à blanc cassé, a une bande d'encore bleue portant l'inscription « 100 » à un bout et une bande d'encore bleue portant l'inscription « 7767 » à l'autre bout. Flacons de 100 et de 500 capsules.

La capsule CELEBREX dose à 200 mg en gélatine dure, blanche à blanc cassé, a une bande d'encore bleue portant l'inscription « 200 » à un bout et une bande d'encore bleue portant l'inscription « 7767 » à l'autre bout. Flacons de 100 et de 500 capsules.

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

Composition: les capsules CELEBREX à 100 et à 200 mg contiennent les excipients suivants: croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, polyvidone et laurylsulfate sodique. L'enveloppe de la capsule est constituée de gélatine et renferme du dioxyde de titane (E171) et des colorants alimentaires (oxyde ferrique [E172] pour la capsule à 200 mg, indigotine [E132] pour la capsule à 100 mg).

Monographié disponible sur demande, de Pfizer Canada.

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



◀◀ (Suite de la page 119)

Comportement des enfants

lien entre agressivité et pratiques punitives des parents

Aline Charest

Les enfants vivant dans des foyers où l'on utilise des pratiques parentales punitives sont plus susceptibles de présenter un comportement agressif. Toutefois, l'enfant peut devenir moins agressif au fil des ans si l'attitude des parents change. C'est ce que révèle une nouvelle étude, menée par Statistique Canada et Développement social Canada, sur environ 2 000 enfants qui étaient âgés de deux à trois ans en 1994 et de huit à neuf ans en 2000.

Les données sont tirées de l'Enquête longitudinale nationale sur les enfants et les jeunes (ELNEJ) qui s'intéresse au rapport entre le milieu familial en bas âge et la conduite future des enfants. Les résultats indiquent que les enfants de deux à trois ans qui vivaient dans des milieux punitifs ont obtenu, sur l'échelle du comportement agressif (par exemple, brutaliser les autres ou faire preuve de méchanceté), un score de 39 % supérieur à celui des enfants venant de milieux moins punitifs.

La différence de comportement était encore plus marquée, six ans plus tard, lorsque les enfants avaient entre huit et neuf ans. Sur l'échelle du comportement agressif, le score des enfants appartenant à des milieux punitifs était supérieur de 83 % à celui des enfants vivant dans des milieux moins punitifs.

Modification du milieu parental

La tendance à avoir un comportement agressif observée chez certains enfants peut cependant changer si la conduite punitive des parents s'adoucit ou disparaît. En effet, l'étude révèle que le score des enfants, sur l'échelle du comportement agressif, a eu tendance à diminuer lorsque les pratiques parentales qui étaient initialement punitives le sont devenues moins six ans plus tard.

Par ailleurs, les enfants qui ont commencé par être exposés à des pratiques parentales non punitives mais dont le milieu est devenu plus punitif ont obtenu, sur l'échelle du comportement agressif, des scores aussi

(Suite à la page 146) ▶▶▶

Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde : Il faut individualiser la posologie d'ALTACE (ramipril). Au moment de commencer le traitement, il faut tenir compte des médicaments que prend déjà le patient et de sa tension artérielle avant le traitement. On doit entreprendre le traitement sous étroite surveillance médicale, généralement en milieu hospitalier, de 3 à 10 jours après un infarctus aigu du myocarde, si le patient est stable sur le plan hémodynamique et qu'il présente des signes cliniques d'insuffisance cardiaque. On recommande de commencer le traitement par une posologie de 2,5 mg d'ALTACE, 2 fois par jour, soit une prise le matin et une le soir. Si le patient tolère bien cette posologie, on peut l'augmenter au doublet tous les 1 à 3 jours, selon la réaction du patient. La dose quotidienne maximale d'ALTACE ne devrait pas dépasser 5 mg, 2 fois par jour. Après avoir administré la première dose d'ALTACE, on doit surveiller le patient pendant au moins deux heures et ensuite jusqu'à ce que la tension artérielle soit devenue stable pendant au moins une heure. Si cette posologie entraîne de l'hypotension chez le patient, on recommande de diminuer la dose à 1,25 mg, 2 fois par jour, lorsque l'hypotension aura été traitée adéquatement (voir la section MISES EN GARDE - Hypotension). Les patients qui ont connu un déficit sodique ou hydraté et ceux qui ont reçu des diurétiques présentent un risque accru d'hypotension (voir la section MISES EN GARDE - Hypotension). De peut observer une chute excessive de la tension artérielle, surtout dans les cas suivants : après l'administration de la première dose d'ALTACE lors de chaque ajustement posologique, après chaque première augmentation de la dose d'ALTACE, après l'administration de la première dose d'un traitement concomitant avec un diurétique ou après avoir augmenté la dose d'un diurétique administré en association. Si la situation le permet, la dose de tout traitement concomitant avec un diurétique devrait être réduite, ce qui peut diminuer le risque d'hypotension (voir la section PRÉCAUTIONS - Interactions médicamenteuses). Chez ces patients, il faut envisager la diminution de la dose de départ jusqu'à 1,25 mg d'ALTACE.

Utilisation en présence d'une insuffisance rénale : Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (plasma de la créatinine entre 20 et 50 mL/min/1,73 m² de surface corporelle), on recommande généralement de commencer le traitement par une posologie de 1,25 mg d'ALTACE, une fois par jour. On peut augmenter cette dose avec prudence jusqu'à 1,25 mg d'ALTACE, 2 fois par jour, selon la réaction du patient sur le plan clinique et sa tolérance. Les données de ce type sont limitées pour l'utilisation du ramipril à la suite d'un infarctus aigu du myocarde chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et une insuffisance rénale grave sans insuffisance (voir les sections ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Pharmacocinétique et métabolisme, et PRÉCAUTIONS - En présence d'une insuffisance rénale).

Utilisation en présence d'une insuffisance hépatique : Les données de ce type sont limitées pour l'utilisation du ramipril à la suite d'un infarctus aigu du myocarde chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et une insuffisance hépatique sans insuffisance. Il faut donc réduire la dose et exercer une étroite surveillance de ces patients (voir les sections ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Pharmacocinétique et métabolisme, et PRÉCAUTIONS - En présence d'une insuffisance hépatique).

Prise en charge des patients présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires : La dose initiale recommandée est de 2,5 mg d'ALTACE, 1 fois par jour. Cette dose doit être augmentée graduellement, selon la tolérance. Il est recommandé de doubler la dose après 1 semaine de traitement, puis de la faire passer à 10 mg après 3 autres semaines de traitement. La dose d'entretien habituelle est de 10 mg par jour (voir les sections ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS). Pour les groupes présentant un risque particulier, comme les patients atteints d'une insuffisance rénale ou hépatique, ou présentant un risque accru d'hypotension (patients avec un déficit hydrique ou sodique, patients traités par un diurétique), suivre les recommandations posologiques données précédemment (voir les sections MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).

FORME POSOLOGIQUE

a) Composition

Les capsules d'ALTACE (ramipril) dosées à 1,25 mg, 2,5 mg, 5,0 mg et 10,0 mg contiennent respectivement 1,25 mg, 2,5 mg, 5,0 mg et 10,0 mg de ramipril, l'ingrédient actif. Composition qualitative des capsules d'ALTACE, quelle que soit leur teneur en principe actif : ramipril, amidon préagité (comme diluant, lubrifiant et agent désintégrant) et enveloppes de gélatine vides. Pour toutes les teneurs d'ALTACE, les enveloppes de gélatine vides sont composées de gélatine, mais les colorants sont spécifiques à chaque teneur (voir ci-dessous).

TENEUR EN PRINCIPE ACTIF	COMPOSÉ DE LA CAPSULE	FOND DE LA CAPSULE
1,25 mg	Dioxyde de fer jaune Dioxyde de titane	Dioxyde de titane
2,5 mg	Dioxyde de fer jaune ADBC rouge n° 3 Dioxyde de titane	Dioxyde de titane
5,0 mg	ADBC bleu n° 2 ADBC rouge n° 3 Dioxyde de titane	Dioxyde de titane
10,0 mg	ADBC bleu n° 2 ADBC rouge n° 3 Dioxyde de fer noir Dioxyde de titane	Dioxyde de titane

b) Recommandations concernant la stabilité et la conservation du produit

Conserver ALTACE (ramipril) dans son contenant d'origine, à une température ambiante inférieure à 25 °C, et pas au-delà de la date de péremption indiquée sur le contenant. **PRÉSENTATION :** ALTACE (ramipril) est offert en capsules de gélatine dure de couleur n° 4 : 1,25 mg (fond blanc opaque et jaune), 2,5 mg (fond blanc opaque et orange), 5,0 mg (fond blanc opaque et rouge), 10,0 mg (fond blanc opaque et bleu). Les capsules ALTACE de 1,25 mg, 2,5 mg, 5,0 mg et 10,0 mg sont conditionnées en boîtes de 30 capsules (2 plaquettes alvéolaires de 15 capsules chacune), flacons de 100 capsules et de 500 capsules également disponibles.

Micrographie du produit disponible sur demande.

Références : 1. Monographie d'ALTACE. 2. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (HOPE) Trial. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2001;343(9):145-53.

© Marque déposée du groupe Aventis, utilisée sous licence par Aventis Pharma Inc., Laval (Québec) H7L 4A8.  50069717

◀◀◀ (Suite de la page 125)

élevés que ceux des enfants dont le milieu avait toujours été punitif.

Peu importe le sexe et le revenu

Enfin, le lien entre le comportement agressif et les pratiques parentales demeure, peu importe le sexe de l'enfant ou le revenu des parents. L'étude a fait ressortir que les filles étaient aussi susceptibles d'afficher un comportement agressif que les garçons et de faire l'objet de pratiques parentales punitives. Les pratiques parentales ne différaient par ailleurs pas en fonction du revenu des ménages.

Le comportement agressif chez les jeunes enfants intéresse particulièrement les chercheurs, qui ont établi des liens entre les agressions en bas âge et les comportements antisociaux plus tard dans la vie. Parmi ces derniers figurent l'agression, la délinquance, ainsi que le crime à l'adolescence et à l'âge adulte, de mauvais résultats scolaires, le chômage à l'âge adulte et d'autres situations négatives.

Pour plus de renseignements sur les données recueillies au cours des quatre premiers cycles de l'ELNEJ, on peut consulter le site ssd@statcan.ca

antitabac réalisées au Canada, environ 33 % des non-fumeurs canadiens ont été exposés régulièrement à la fumée secondaire, presque tous les jours, à au moins un endroit dans leur environnement immédiat en 2003.

Selon les données de l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes réalisée par Statistique Canada, 20 % des non-fumeurs ont dû supporter la fumée secondaire dans des endroits publics, 11 % à la maison et au travail et 10 % dans un véhicule privé. Mais quel que soit l'endroit, les hommes sont plus touchés. Ainsi, 23 % des non-fumeurs de sexe masculin ont été exposés à la fumée secondaire dans des lieux publics, comparativement à 17 % des femmes.

La situation est particulièrement inquiétante chez les jeunes. En effet, 37 % des adolescents de 12 ans ont respiré régulièrement la fumée des autres à au moins un endroit. Ce taux grimpe à 55 % chez les jeunes de 20 ans. Parmi les enfants de 12 ans, 24 % étaient régulièrement exposés à la fumée secondaire à la maison et 16 % dans les lieux publics.

Toutefois, les taux d'exposition variaient selon les provinces. Par exemple, au Québec, 41 % des non-fumeurs ont été régulièrement soumis à la fumée secondaire à au moins un endroit comparativement à 30 % en Ontario.

Les non-fumeurs et la fumée secondaire

Francine Fiore

Malgré toutes les campagnes

Vagifem

VAGIFE – 001B

Index des annonceurs

Renseignements
thérapeutiques

ABBOTT

Meridia 32A-32B

ALTANA PHARMA INC. / SOLVAY PHARMA INC.

Pantoloc..... 36..... 144

ASTRAZENECA CANADA INC.

Crestor..... 25126-127

Nexium 54-55136-137

AVENTIS PHARMA INC.

Altace 8 111-112

Ketek 26 130-132

BRISTOL-MYERS SQUIBB CANADA INC.

Cefzil..... 6..... 122

DALE-PARIZEAU LM

..... 43

FUJISAWA CANADA INC.

Protopic 56 145-146

GLAXOSMITHKLINE INC.

Advair 74 105-108

Avandamet 100-101 114-116

JANSSEN-ORTHO INC.

Axert..... 82 117-119

JOHNSON & JOHNSON

Aveeno 96

LES PRODUCTEURS LAITIERS DU CANADA

..... 35

LUNDBECK CANADA INC.

Celexa..... 90-91

McNEIL

Tylenol pour enfants 92..... 149

MERCK FROSST CANADA & CIE

Ezetrol..... couv. IV 128-129

NOVO NORDISK

Vagifem 103 150-151

ORGANON CANADA LTÉE

NuvaRing 10-11 139-141

PFIZER CANADA INC.

Bextra 12 120-121

Celebrex 66 123-125

Lipitor 81 133-134

Norvasc couv. II 138

Relpax..... 64-65 147-148

PROCTER & GAMBLE INC.

MacroBID couv. III 135

PURDUE PHARMA

OxyContin 44142-143

SOLVAY PHARMA INC.

AndroGel 72-73 113

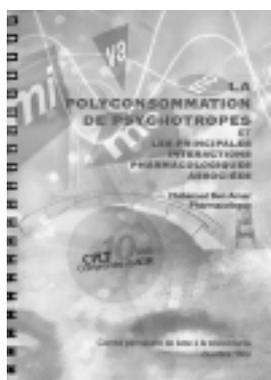
WYETH

Alesse..... 4 109-110

La polyconsommation de psychotropes

et les principales interactions pharmacologiques associées

Mohamed Ben Amar



Quoi prescrire et comment ? La réponse n'est pas toujours simple lorsqu'il s'agit de psychotropes. Et encore plus s'ils sont utilisés en concomitance avec d'autres médicaments. Comme polyconsommation rime avec polyintoxication, la prudence s'impose.

Pharmacien spécialisé en biologie clinique et professeur de pharmacologie à l'Université de Montréal, Mohamed Ben Amar a conçu un petit guide contenant les informations scientifiques les plus récentes.

Plus de 300 substances y sont répertoriées.

On y trouve les définitions et une classification des psychotropes, les principales interactions ainsi que leurs mécanismes et leur gravité. On y apprend également comment les interactions pharmacologiques peuvent être modifiées par certains facteurs physiques, psychologiques et socioculturels.

La caféine est le psychotrope le plus consommé dans le monde, suivie par le tabac et l'alcool. En apparence anodine, la caféine absorbée avec une aspirine augmente les effets de cette dernière et peut entraîner un dysfonctionnement rénal. Prise avec des benzodiazépines, la caféine peut donner lieu à de l'anxiété et diminuer les effets de cette classe de médicaments. Le tabac, lui, réduit l'action de certains produits comme les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs des canaux calciques et les bêtabloquants. Par ailleurs, un patient qui prend un triptan pour sa migraine ainsi qu'un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine pour sa dépression peut être victime d'un syndrome sérotoninergique comprenant, entre autres, de l'agitation, de la confusion, de la fièvre, des convulsions, etc. Il est donc fondamental de bien se renseigner.

Présenté sous forme de tableaux et facile à consulter, ce livre en format de poche constitue un outil précieux pour les professionnels de la santé et les intervenants.

Publié par le Comité permanent de lutte à la toxicomanie, Québec, 2004, 184 pages, 10 \$. Pour commander, allez au www.cplt.com ou téléphonez au (514) 389-6336.

La peur d'avoir peur

André Marchand et Andrée Letarte



La peur fait partie de la vie. Pourtant, certains en font une maladie ! Soudain, elle attaque. Puis, la panique s'installe. Prises au piège, ces victimes perdent leurs moyens, suffoquent et croient mourir. Craignant le pire, elles ont continuellement peur d'avoir peur.

Avec ou sans agoraphobie, le trouble panique réduit la qualité de vie des personnes atteintes. Ce guide leur offre une mine de renseignements et même une formule d'autotraitement. Cette troisième édition revue et corrigée reflète les nouveautés issues de la recherche et de la pratique clinique des dix dernières années.

Dans un premier temps, le texte présente tous les éléments nécessaires à la bonne compréhension du phénomène. Car, pour s'en sortir, le sujet doit avant tout savoir ce qui se passe en lui. Il est donc question des critères diagnostiques et, bien sûr, des traitements de psychothérapie et des médicaments, avec leurs indications et leurs risques. L'ouvrage aborde également les facteurs déclenchants, les mécanismes par lesquels les gens entretiennent involontairement leur problème et la question de la prédisposition.

Psychologues à l'Hôpital Louis-H. Lafontaine, les auteurs ont voulu aider les personnes aux prises avec ce problème. Leur but est de mieux faire connaître le trouble panique avec ou sans agoraphobie et de rappeler à ceux qui en souffrent qu'ils ne sont pas seuls dans cette situation. Il s'agit également d'un précieux outil de référence pour les professionnels de la santé.

Les Éditions internationales Alain Stanké, Montréal, 2004, 216 pages, 19,95 \$.