

Étude CAMELOT le seuil de 140/80 mm Hg est-il trop haut ?

coronaires, surtout lorsque la pression systolique est dans la partie supérieure de la normale.

Méthode

L'essai clinique *Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis* (CAMELOT) comptait 1991 sujets présentant une sténose de plus de 20 % dans une coronaire et une pression diastolique inférieure à 100 mm Hg, avec ou sans traitement antihypertenseur. Le but de l'étude : comparer l'effet de la prise quotidienne de 10 mg d'amlodipine – un inhibiteur calcique –, de 20 mg d'énalapril – un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine –, et d'un placebo. La majorité des patients prenaient déjà de l'aspirine, une statine et un bêtabloquant.

Mené à double insu et à répartition aléatoire, l'essai clinique dirigé par le chercheur américain **Steven Nissen** s'étalait sur deux ans. Le premier critère de jugement était l'incidence des problèmes cardiovasculaires : mort due à une cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel, réanimation après un arrêt cardiaque, revascularisation coronarienne, hospitalisation pour une angine de poitrine, accident vasculaire cérébral (AVC), ischémie cérébrale transitoire et nouveau diagnostic de maladie vasculaire périphérique.

Résultats

La pression moyenne des sujets, qui s'élevait à 129/78 mm Hg au début de l'étude, a augmenté de 0,7/0,6 mm Hg dans le groupe témoin, mais a diminué de 4,8/2,5 mm Hg avec l'amlodipine et de 4,9/2,4 mm Hg avec l'énalapril. Même si les deux médicaments provoquaient une diminution similaire de la pression, l'amlodipine a davantage réduit l'incidence des troubles cardiovasculaires.

Le taux d'événements a été de :

- 23,1 % avec le placebo ;
- 20,2 % avec l'énalapril ;
- 16,6 % avec l'amlodipine.

Ainsi, chez des patients normotendus,

1. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P et coll. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 ; 292 (18) : 2217-25.

Photos : Jean Leclair – Institut de Cardiologie de Montréal



Dr Jean-Claude Tardif

« Je pense qu'une pression normale est de 120/80 mm Hg. Les données montrent que ce seuil est bénéfique chez les diabétiques. On se rend maintenant compte que même chez les non-diabétiques, il faudrait peut-être obtenir des valeurs plus basses. Il y a d'ailleurs une tendance, depuis de cinq à dix ans, à diminuer le niveau optimal des différents facteurs de risque », affirme

le **Dr Jean-Claude Tardif**, directeur de la recherche à l'Institut de Cardiologie de Montréal.

Il semblerait que la baisse de la pression sanguine permette de freiner la progression de l'athérosclérose. De manière novatrice, l'étude CAMELOT montre, par le moyen de l'échographie intravasculaire, que l'amlodipine tend, chez des patients normotendus, à ralentir l'augmentation de l'athérome dans les

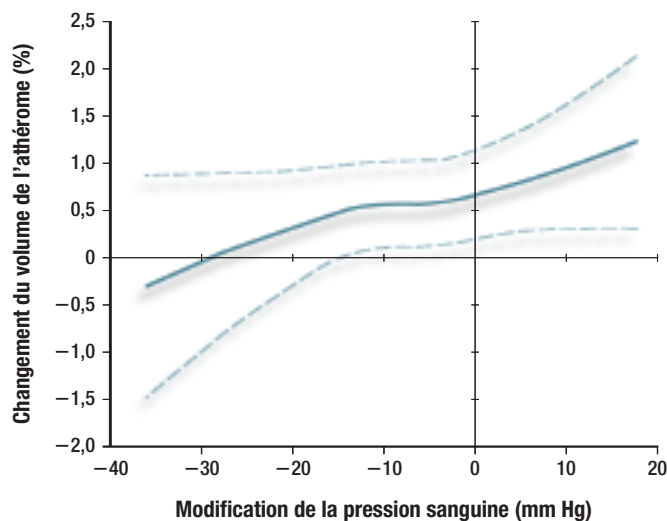
Photos : Emmanuelle Garnier



Dr Steven Nissen

Figure

Représentation graphique LOWESS* du changement en pourcentage du volume de l'athérome par rapport à la modification de la pression sanguine dans les deux groupes de traitement mis ensemble.



La ligne pleine montre la relation continue. Les deux lignes pointillées représentent l'intervalle de confiance à 95 %.

*LOWESS : locally weighted scatterplot smoothing.

Source : Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P et coll. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 ; 292 (18) : 2217-25.

l'amlodipine a permis de diminuer de 31 % le taux de problèmes cardiovasculaires. De manière pratique, pour éviter une complication de ce type, il faut traiter 16 patients par l'amlodipine pendant deux ans.

L'inhibiteur calcique a également permis d'abaisser :

- de 15,7 % à 11,8 %, le taux de cas de revascularisation, la complication la plus fréquente ;
- de 12,8 % à 7,7 %, le nombre d'hospitalisations pour angine de poitrine.

Arrêter la progression de l'athérosclérose

Utilisée pour un sous-groupe de 274 sujets, l'échographie intravasculaire a fourni des données inédites. Elle montre que le volume des plaques athéromateuses dans les coronaires n'a augmenté que de 0,5 % avec l'amlodipine et de 0,8 % avec l'énalapril, mais de 1,3 % avec le placebo. La différence avec le groupe témoin n'était cependant significative que chez les sujets sous amlodipine, dont la pression systolique était plus élevée que la

moyenne.

Un graphique réalisé par les chercheurs montre toutefois une relation continue entre la réduction de la tension artérielle et l'évolution de l'athérosclérose chez les patients traités par les deux médicaments (Voir la figure). Une diminution de quelque 10 mm Hg de la pression systolique, qui était initialement de 129 mm Hg, semble arrêter la progression de l'athérosclérose. Une baisse supérieure à 10 mm Hg pourrait même faire régresser la maladie.

« Ces résultats semblent indiquer que les valeurs de la pression sanguine optimale, chez les patients atteints de

maladies coronariennes, sont substantiellement plus faibles que celles qu'indiquent les recommandations actuelles », concluent les auteurs de l'étude.

Faut-il donc diminuer la pression des patients quand elle est de l'ordre de 129/78 mm Hg, comme dans l'étude ? « On ne peut pas considérer la tension artérielle de façon isolée, indique le D^r Tardif. Il faut tenir compte de l'âge, du sexe, du risque à long terme, du taux de cholestérol, de la présence du diabète et des antécédents familiaux. La pierre angulaire du traitement des patients souffrant d'une maladie coronarienne reste la prise d'aspirine et d'une statine. Plus le risque de complications cardiovasculaires est élevé, plus il faut réduire le taux de cholestérol LDL des gens. Ce n'est qu'ensuite que d'autres mesures peuvent être envisagées. »

Les investigateurs, de leur côté, estiment qu'il est encore trop tôt pour recommander l'administration courante d'antihypertenseurs à

tous les patients normotendus atteints d'une maladie coronarienne. Leurs données doivent être confirmées par d'autres essais cliniques. ☞

Érythromycine et inhibiteurs du cytochrome P450 quel est le risque de mort soudaine ?



D^r Michel Poisson

Érythromycine et puissants inhibiteurs du cytochrome P450 3A (CYP3A) constituent-ils vraiment un mélange dangereux ? Ils pourraient multiplier par cinq le risque de mort soudaine due à des troubles cardiaques, affirment dans le *New England Journal of Medicine* les auteurs d'une étude d'observation¹.

L'érythromycine, on le savait déjà, peut prolonger la repolarisation cardiaque et être associée à des torsades de pointe. Mais, selon les

nouvelles données, le risque de décès subit s'accroîtrait lorsque le macrolide est pris avec des molécules qui inhibent son métabolisme.

Le D^r Michel Poisson, microbiologiste-infectiologue au Centre hospitalier de l'Université de Montréal, a des doutes sur l'ampleur du phénomène. « Je travaille à l'Hôtel-Dieu depuis 22 ans et je n'ai jamais vu dans ma pratique de cas de torsades de pointe causées par l'érythromycine. Et je ne crois pas que mes sept autres collègues en aient non plus observés. »

Les chercheurs américains qui soulèvent le problème potentiel ont analysé les données de la cohorte de la Tennessee Medicaid qui comporte quelque 1 250 000 années-personnes d'observation et recèlent 1476 cas de morts soudaines de nature cardiaque. Le D^r Wayne Ray

et ses collaborateurs se sont concentrés sur les patients qui ont pris de l'érythromycine et de forts inhibiteurs du CYP3A :

- les antifongiques de la famille des nitro-imidazoles ;
- le diltiazem ;
- le vérapamil ;
- la troléandomycine.

Les inhibiteurs des canaux calciques

L'analyse américaine révèle que le taux corrigé de décès soudains de nature cardiaque était 5,35 fois plus élevé chez les patients traités à la fois par l'érythromycine et un inhibiteur du CYP3A que chez ceux qui ne prenaient ni l'un ni l'autre. Parmi les sujets recevant les deux traitements, il y a ainsi eu trois morts sur les 194 années-personnes d'observation.

Les inhibiteurs du CYP3A les plus souvent en cause ? Les inhibiteurs des canaux calciques. Ils formaient, avec l'érythromycine, la presque totalité des associations étudiées. Une des morts est ainsi survenue chez un utilisateur du diltiazem et les deux autres chez des consommateurs de vérapamil.

La prise de l'érythromycine seule n'est pas non plus sans risque. Les personnes qui y recouraient étaient environ deux fois plus exposées à un décès par trouble cardiaque que les anciens utilisateurs du macrolide ou les consommateurs d'amoxicilline, un antibiotique aux indications similaires à celles de l'érythromycine, mais ne prolongeant pas la repolarisation cardiaque.

Tenir compte des facteurs de risque

« Il y a un élément dont n'a pas tenu compte dans l'étude, critique le D^r Poisson, également professeur agrégé à l'Université de Montréal. Il est bien connu que l'érythromycine prolonge l'espace QT de l'électrocardiogramme et accroît ainsi le risque de torsade de pointe. Cependant, cela se produit généralement chez des gens âgés qui présentent des facteurs de risque que n'a pas évalués l'étude, comme les troubles électrolytiques. »

Le microbiologiste-infectiologue n'a connu

1. Ray WA, Murray KT, Meredith S, et coll. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 1089-96.

qu'un seul cas de torsade de pointe associé à un macrolide : dans un procès où il agissait à titre d'expert. Une femme séropositive avait pris de la clarithromycine, mais ses taux sanguins de sodium, de calcium et de magnésium étaient faibles. « Quand la kaliémie est anormale et la concentration sanguine de magnésium trop basse, le patient est plus susceptible d'avoir des troubles cardiaques de conduction électrique. »

Faut-il renoncer à l'érythromycine ? Forts de leurs données, les auteurs de l'étude le suggèrent dans les cas qu'ils ont étudiés. « Étant donné qu'il est possible d'utiliser d'autres médicaments que l'érythromycine et la plupart des inhibiteurs du CYP3A, l'emploi de cette association devrait être évité dans la pratique clinique »

« Je ne suis pas convaincu qu'il faut avoir peur des macrolides, commente le spécialiste montréalais. Ces produits sont la pierre angulaire du traitement de beaucoup d'infections respiratoires. » Quels autres médicaments pourraient les remplacer ? « On peut donner une quinolone à un patient qui a une pneumonie, mais les médicaments de cette famille prolongent aussi l'espace QT. »

L'érythromycine n'est par ailleurs plus tellement utilisée. Les autres molécules de la même famille, la clarithromycine, qui est aussi à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses, et l'azithromycine, plus sûre, sont davantage employées. L'étude américaine reste néanmoins un avertissement, reconnaît le D^r Poisson. « On doit toujours se méfier des interactions médicamenteuses. »

Mises en garde **attention aux doses** **élevées de Celebrex**

Les doses quotidiennes de 400 mg à 800 mg de Celebrex® (célécoxib) sont liées à un risque accru de troubles cardiovasculaires, avertit Santé Canada. L'organisme fait cette mise en garde après avoir reçu les résultats d'une étude récente menée par le National Cancer Institute des États-Unis.

L'essai clinique, qui portait sur la prévention du cancer, a montré que le risque de problèmes cardiovasculaires graves était 2,5 fois plus important avec la dose de 400 mg et devenait 3,4 fois plus élevé avec la dose de 800 mg qu'avec le placebo. Les troubles cardiovasculaires qui sont apparus consistaient en infarctus du myocarde aigus, en accidents vasculaires cérébraux et en morts subites de nature cardiaque, indique Santé Canada qui n'a cependant pas encore reçu une analyse complète des données.

À la suite de ces résultats, le National Cancer Institute a interrompu son essai clinique. Une autre étude, dans laquelle la dose de 400 mg de célécoxib était étudiée, a également été abandonnée. Cependant, les données recueillies jusqu'alors n'avaient pas indiqué une augmentation du risque de problèmes cardiovasculaires.

En 2002, Santé Canada avait accordé une autorisation conditionnelle à l'utilisation de 800 mg par jour de célécoxib pour la polypose adénomateuse familiale, maladie particulièrement susceptible d'évoluer vers un cancer colorectal. Le médicament ne doit dorénavant plus être employé pour prévenir la récurrence de cette maladie.

La dose quotidienne de 400 mg, par contre, est indiquée dans le traitement de plusieurs affections, comme l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde et le soulagement de la douleur aiguë. Santé Canada estime qu'il faudrait envisager d'autres traitements chez les patients qui prennent cette dose de façon prolongée.

Bextra et complications **cardiovasculaires** **et cutanées**

Le Bextra® (valdécoxib) pourrait causer des complications cardiovasculaires et de graves réactions de la peau. Des cas ont été découverts au cours d'une étude ou ont fait l'objet d'un signalement.

Le valdécoxib est ainsi contre-indiqué dans le traitement de la douleur postopératoire après un pontage aortocoronarien. Une étude a montré

que l'emploi du Bextra pouvait entraîner une augmentation de la fréquence des complications cardiovasculaires ou thrombo-emboliques. Les taux d'infection profonde de la plaie chirurgicale et de complications de la plaie sternale a également été plus élevé.

Les personnes exposées aux problèmes cardiovasculaires demandent une attention particulière. « Il faut prescrire BEXTRA avec prudence aux patients souffrant de cardiopathie ischémique ou accusant d'autres facteurs de risque significatifs les prédisposant à des complications cardiovasculaires telles que l'insuffisance cardiaque, l'angine de poitrine instable, l'hypertension non maîtrisée, l'infarctus du myocarde, l'accident ischémique transitoire et l'accident vasculaire cérébral », affirme le fabricant, Pfizer.

Le Bextra est indiqué pour traiter les signes et les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde et de l'arthrose ainsi que pour soulager la douleur causée par la dysménorrhée primaire. Toutefois, son innocuité et son efficacité n'ont pas été évaluées par Santé Canada pour d'autres applications. L'emploi du valdécoxib n'a ainsi pas été approuvé pour aucune situation périopératoire ou postopératoire.

Réactions cutanées potentiellement mortelles

De graves réactions cutanées ont également été signalées chez des patients traités par le Bextra. Des affections comme une érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, un syndrome de Stevens-Johnson et un érythème polymorphe peuvent ainsi survenir et, dans certains cas, causer la mort. Ces problèmes se manifestent généralement pendant les deux premières semaines du traitement, mais sont également susceptibles d'apparaître à d'autres périodes.

Ces graves réactions cutanées semblent être plus fréquentes avec le valdécoxib qu'avec les autres inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2. Dès le premier signe d'éruption, de lésion des muqueuses ou de réaction d'hypersensibilité, le patient doit cesser de prendre le médicament et obtenir des soins médicaux de toute urgence. ☹

Le DEPO-PROVERA et la diminution de la densité minérale osseuse

Le DEPO-PROVERA® (médroxyprogestérone), indiqué pour prévenir la grossesse et traiter l'endométriose, pourrait avoir des effets sur la densité minérale osseuse, prévient le fabricant du produit, Pfizer.

Deux nouvelles études cliniques, l'une menée chez des femmes adultes et l'autre chez des adolescentes, portent à croire que les utilisatrices du DEPO-PROVERA pourraient subir une importante diminution de leur densité minérale osseuse (DMO). Cette perte s'accroîtrait avec la durée du traitement et pourrait ne pas être complètement réversible.

« On ignore si l'emploi de DEPO-PROVERA durant l'adolescence ou au début de l'âge adulte, une période cruciale pour la croissance osseuse, empêche d'atteindre la masse osseuse maximale et s'il augmente le risque de fracture ostéoporotique à un âge plus avancé », reconnaît Pfizer.

La société pharmaceutique va ajouter à la monographie un énoncé mentionnant qu'il faut tenir compte, chez les patientes prenant le médicament pendant une longue période, de la perte de densité minérale osseuse qui peut se produire chez les femmes de tous les âges, des répercussions éventuelles du produit sur la masse osseuse maximale des adolescentes et de la diminution de la DMO qui survient durant la grossesse et l'allaitement. ☹

Le Remicade potentiellement associé à l'apparition de lymphomes

Le Remicade® (influximab), utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn, a été associé, comme d'autres inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (FNT), à l'apparition

(Suite à la page 139) >>>

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 en la doublant 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 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'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 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'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 dont on dispose sur l'utilisation de 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 de 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'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 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'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 préférité 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	CORDELE 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 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.

Monographie 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* 2004;348(2):145-53.

® Marque déposée du groupe Aventis, utilisée sous licence par Aventis Pharma Inc., Local (Québec) HTL 448. 5069517

◀◀◀ (Suite de la page 18)

de cancers.

On ignore actuellement quel rôle jouent les anti-FNT dans la surveillance de tumeurs malignes. Au Canada, 14 cas de lymphomes potentiellement associés au Remicade ont été signalés chez les quelque 28 000 patients qui y recouraient.

Les signes et les symptômes des lymphomes, qui peuvent varier selon l'étendue de la maladie et les parties du corps touchées, comprennent :

- le grossissement d'un ou de plusieurs ganglions lymphatiques ;
- une fatigue inhabituelle, de la fièvre, des frissons, des sueurs nocturnes, une diminution de l'appétit et une perte de poids.

Au cours des études, les cas de lymphomes se sont révélés rares. Néanmoins, cette forme de cancer était plus fréquente chez les patients traités que chez les sujets témoins. Il faut, par ailleurs, tenir compte du fait que les personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde ou de la maladie de Crohn présenteraient un risque de lymphome supérieur à celui de la population générale. ☞



Dr Benoît Lapierre



Dr Jean Bourbeau

Photos : Michel Gagné

Projet RECAP

traiter la broncho-pneumopathie chronique obstructive en première ligne

Francine Fiore

Lancé récemment, le projet RECAP (Réadaptation, Éducation

pour la MPOC et Amélioration de la Pratique médicale) de l'Institut thoracique de Montréal est un nouveau concept visant à fournir aux patients atteints de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) un traitement optimal.

Innovateur, ce projet consiste à former les médecins de famille pour qu'ils puissent diagnostiquer la maladie et suivre le patient sans l'adresser d'emblée à un

(Suite à la page 175) ▶▶▶

occasionner des effets des glucocorticoïdes à action générale, comme l'hypercorticisme et l'atrophie de la fonction surrénalienne.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Il n'existe pas de données sur l'emploi de SYMBICORT (budesonide/formasate de formoterol dilués) comme médicament de secours dans le traitement d'une crise d'asthme aigüe. Il est crucial d'en informer les patients et de leur prescrire à cette fin un agoniste β_2 à action rapide. Les patients doivent consulter un médecin s'ils remarquent que leur bronchodilatateur à action rapide utilisé pour soulager leurs symptômes devient moins efficace ou s'ils ont besoin de plus d'inhalations que d'habitude. Pris régulièrement deux fois par jour, SYMBICORT fournit une bronchodilatation 24 heures sur 24 et peut remplacer la prise régulière d'un bronchodilatateur à action rapide administré par inhalation ou par voie orale (comme le formotérol, la terbutaline ou le salbutamol). Les agonistes β_2 à action rapide doivent servir uniquement à soulager les symptômes de l'asthme aigüe (voir PRÉCAUTIONS). Le patient doit savoir que, pour produire un effet optimal, SYMBICORT doit être pris régulièrement, même en l'absence de symptômes.

Posologie recommandée - Quand un patient commence à utiliser SYMBICORT, on doit d'abord ajuster sa dose jusqu'à ce qu'elle réalise efficacement ses symptômes. On le réduit ensuite à la dose la plus faible qui permette de maintenir la maîtrise des symptômes. La posologie de SYMBICORT doit être individualisée en fonction de la gravité de la maladie. On doit réévaluer régulièrement l'état des patients pour s'assurer que leur posologie de SYMBICORT reste optimale. Le tableau suivant regroupe les doses cliniquement équivalentes de SYMBICORT et de PULMICORT plus OXZE TURBUHALER :

SYMBICORT TURBUHALER	PULMICORT TURBUHALER plus OXZE TURBUHALER
SYMBICORT 100 TURBUHALER	PULMICORT TURBUHALER (100 µg de budesonide par dose mesurée) plus OXZE TURBUHALER (1 µg de formotérol par dose mesurée)
SYMBICORT 200 TURBUHALER	PULMICORT TURBUHALER (200 µg de budesonide par dose mesurée) plus OXZE TURBUHALER (1 µg de formotérol par dose mesurée)

Adultes et adolescents (de 12 ans ou plus) : 1 ou 2 inhalations de SYMBICORT 100 TURBUHALER, 1 ou 2 fois par jour. La dose d'entretien quotidienne maximale recommandée est de 4 inhalations.

ou 1 ou 2 inhalations de SYMBICORT 200 TURBUHALER, 1 ou 2 fois par jour. La dose d'entretien quotidienne maximale recommandée est de 4 inhalations.

Chez les adultes et les adolescents, la posologie initiale recommandée est de 1 ou 2 inhalations de SYMBICORT 200 TURBUHALER, 2 fois par jour. Durant les périodes d'aggravation de l'asthme, la dose peut être augmentée temporairement jusqu'à un maximum de 4 inhalations de SYMBICORT 100 TURBUHALER ou de SYMBICORT 200 TURBUHALER, 2 fois par jour.

SYMBICORT n'est pas recommandé généralement chez les enfants de moins de 12 ans en raison du manque de données cliniques sur ce groupe d'âge.

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les personnes âgées.

Il n'existe pas de données sur l'emploi de SYMBICORT en présence d'insuffisance hépatique ou rénale. Comme le budesonide et le formotérol sont principalement éliminés par biotransformation hépatique, ce peut provoquer une augmentation de l'exposition dans les cas de cirrhose du foie grave.

REMARQUE : SYMBICORT est réservé à l'inhalation orale. Comme les médicaments de SYMBICORT sont achetés vers les paumons lors de l'inhalation, il est important de bien se faire inspirer vivement et profondément par l'inhalateur. Le patient peut ne pas goûter les médicaments si on ressentir le contact lorsqu'il se sert de SYMBICORT, en raison de la petite quantité de médicaments délivrée.

FORMES PHARMACEUTIQUES DISPONIBLES

SYMBICORT TURBUHALER (budesonide/formasate de formoterol dilués) est offert en deux concentrations :

SYMBICORT 100 TURBUHALER (100 µg de budesonide/formasate de formoterol dilués par dose), et SYMBICORT 200 TURBUHALER (200 µg de budesonide/formasate de formoterol dilués par dose). SYMBICORT 100 TURBUHALER et SYMBICORT 200 TURBUHALER sont disponibles en inhalateurs de 60 ou de 120 doses.

SYMBICORT TURBUHALER contient aussi du lactose, qui agit comme médiateur porteur. La quantité ajoutée ne devrait normalement causer aucun problème aux personnes intolérantes au lactose.

SYMBICORT TURBUHALER n'est pas rechargeable et doit être jeté quand il est vide.

Monographie fournie sur demande.

Références :

1. Fildes J, et al. Symbicort (100 µg de budesonide/formasate de formoterol dilués) réduit les exacerbations comparé avec l'inhalateur fixe dosé à five month multicentre Canadian study. Can Respir J 2002;16:437-454.

2. Monographie de Symbicort® Turbuhaler®, AstraZeneca Canada Inc. Octobre 2003.

www.astrazeneca.ca www.symbicort.ca



Je suis un patient. Merci de votre aide et de votre écoute.

◀◀◀ (Suite de la page 139)

pneumologue. « La MPOC représente un aspect important de notre pratique, dit le **D^r Benoît Lapierre**, médecin de famille au CLSC Notre-Dame-de-Grâce/Montréal-Ouest. Habituellement, quand l'omnipraticien soupçonne la présence de la MPOC, il doit envoyer son patient à l'hôpital pour obtenir un diagnostic, car le médecin de première ligne n'a généralement pas accès à la spirométrie. Aujourd'hui, cependant, il existe des spiromètres portatifs qui permettent de faire le test au cabinet et de prendre en charge le patient. »

La formation que reçoivent les omnipraticiens dans le cadre du projet porte donc sur l'ensemble de la bronchopneumopathie chronique obstructive et inclut l'utilisation de la spirométrie et l'interprétation des résultats. Des spiromètres sont ensuite placés gratuitement dans les cabinets des cliniciens. Cette expérience permettra d'évaluer si l'implantation de la technique en première ligne est réalisable et de mesurer son effet sur la qualité des soins.

Déjà, l'équipe du projet RECAP s'est rendue dans plusieurs CLSC et dans les unités de médecine familiale de l'Hôpital général de Montréal et de l'Hôpital Royal-Victoria pour donner la formation. Les visites des cliniques privées sont prévues au printemps. Réalisées dans le cadre d'un projet de recherche, la méthode RECAP sera offerte à une population restreinte du territoire du Centre universitaire de santé McGill. Éventuellement, ce modèle d'intervention pourrait être

appliqué ailleurs, voire partout au Québec.

« Le but est de rendre à la première ligne, ce qui revient à la première ligne », estime le responsable du projet RECAP, le **D^r Jean Bourbeau**, pneumologue et directeur de la clinique de la MPOC et du programme de réadaptation pulmonaire de l'Institut thoracique de Montréal. En créant un lien étroit entre les médecins de famille et les services spécialisés du Centre universitaire de santé McGill, le projet RECAP veut atteindre tous les intervenants, suivre le malade dans son cheminement dans la collectivité et installer un corridor de services entre les milieux spécialisés et les milieux de première ligne. »

Le projet RECAP devrait permettre d'améliorer le diagnostic de la maladie et de réduire le nombre de visites à l'urgence et d'hospitalisations. En 2004, au Canada, on estimait que l'affection n'avait toujours pas été diagnostiquée chez quelque 700 000 personnes atteintes de bronchopneumopathie chronique obstructive. Cette maladie est actuellement la quatrième cause de décès au pays.

Le programme RECAP est financé par l'Agence de développement des réseaux locaux de services de santé et de services sociaux de Montréal, Bristol-Myers Squibb et Boehringer Ingelheim/Pfizer dans le cadre du programme « Mieux vivre avec une MPOC » et par GlaxoSmithKline, avec le programme PRIISME-Gestion optimale des maladies chroniques.

(Suite à la page 177) ▶▶▶

dans le cadre d'essais cliniques contrôlés. Un patient a été retiré des essais cliniques pour cause de leucopénie. **Neutropénie** : Un nombre de neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/\text{mm}^3$ a été calculé chez 1,3 % des patients qui ont pris TEVETEN® et chez 1,4 % des patients qui ont reçu le placebo dans le cadre d'essais cliniques contrôlés. Aucun patient n'a été retiré d'un essai clinique pour cause de neutropénie. **Thrombocytopénie** : Un nombre de plaquettes $< 100 \times 10^9/\text{L}$ a été calculé chez 0,3 % des patients qui ont pris TEVETEN® (un patient) et chez aucun des patients qui ont reçu le placebo dans le cadre d'essais cliniques contrôlés. Quatre patients qui ont reçu TEVETEN® dans le cadre d'essais cliniques ont été retirés pour cause de thrombocytopénie. Dans un cas, la thrombocytopénie était présente avant l'administration de TEVETEN®. **Potassium sérique** : Une valeur de potassium $\geq 5,6 \text{ mmol/L}$ a été observée chez 0,9 % des patients qui ont pris TEVETEN® et chez 0,3 % des patients qui ont reçu le placebo dans le cadre d'essais cliniques contrôlés. Un patient a été retiré des essais cliniques pour cause d'hyperkaliémie, et trois l'ont été pour cause d'hypokaliémie. **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** Il faut adapter la posologie de TEVETEN® (mésylate d'éprosartan) aux besoins particuliers de chaque patient. Au début du traitement, il faut tenir compte d'un traitement médicamenteux récent au moyen d'antihypertenseurs, du degré d'héliation de la tension artérielle, d'une restriction à l'égard du sel et des autres facteurs cliniques pertinents (voir MISES EN GARDE – Hypotension). Il faudra peut-être adapter la posologie des agents hypotenseurs utilisés avec TEVETEN® (éprosartan). TEVETEN® peut être pris avec ou sans aliment, mais il devrait être pris systématiquement de la même façon en ce qui concerne la nourriture et au même moment à chaque jour. **Monothérapie** La dose initiale recommandée de TEVETEN® (mésylate d'éprosartan) est de 600 mg une fois par jour. Après le début du traitement, il peut s'écouler de 2 à 3 semaines avant qu'une réduction maximale de la tension artérielle ne soit obtenue chez la plupart des patients. Chez les patients où la maîtrise de la tension artérielle n'est pas satisfaisante, on peut accroître la dose à 800 mg une fois par jour. Chez certains patients traités une fois par jour, l'effet antihypertenseur peut diminuer vers la fin de l'intervalle posologique. Si une maîtrise satisfaisante ne peut être maintenue pendant 24 heures, on devrait envisager l'administration biquotidienne de la même dose quotidienne totale. Si la maîtrise de la tension artérielle obtenue en monothérapie au moyen de TEVETEN® n'est pas satisfaisante, on peut administrer un diurétique thiazidique en concomitance. **Traitement diurétique concomitant** La prudence s'impose lorsqu'on introduit un traitement au moyen de TEVETEN® à des patients qui reçoivent des diurétiques puisqu'ils peuvent avoir subi une hypovolémie et risquent donc davantage de manifester de l'hypotension après avoir entrepris un autre traitement antihypertenseur. Dans la mesure du possible, l'administration de tous les diurétiques devrait cesser deux à trois jours avant l'administration de TEVETEN® afin de réduire la probabilité d'hypotension (voir MISES EN GARDE – Hypotension, et PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses). Si cela est impossible en raison de l'état du patient, TEVETEN® devrait être administré avec prudence et il faudrait surveiller étroitement la tension artérielle. Par la suite, la posologie devrait être adaptée selon la réponse individuelle du patient. **Adaptation de la posologie chez les patients âgés, atteints d'insuffisance hépatique et d'insuffisance rénale grave** : il faudrait envisager une dose de départ moins élevée, soit de 400 mg une fois par jour.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES TEVETEN® (mésylate d'éprosartan) est offert en comprimés enrobés d'une pellicule en dispersion aqueuse qui renferment du mésylate d'éprosartan, soit l'équivalent de 400 mg ou de 600 mg d'éprosartan, comme suit : comprimés ovales et roses de 400 mg, marqués en creux SOLVAY sur un côté et 5044 sur l'autre; comprimés blancs en forme de capsule de 600 mg, marqués en creux SOLVAY sur un côté et 5046 sur l'autre. TEVETEN® est offert en flacons de PEHD à bouchons de polypropylène blanc dans les formats de 100 comprimés de la teneur de 400 mg et de 100 comprimés de la teneur de 600 mg. Voir la Monographie de produit pour des instructions détaillées sur la posologie (disponible sur demande).

Références : 1. Teveten (mésylate d'éprosartan) monographie, août 2002.



60 Columbia Way Suite 102, Markham, Ontario, Canada L3R 0C9
1 800 268-4276

®Marque déposée utilisée sous licence par Solvay Pharma Inc.



Index des annonceurs

Renseignements thérapeutiques

ALTANA PHARMA INC. / SOLVAY PHARMA INC.
Pantoloc..... 73..... 169

ASTRAZENECA CANADA INC.
Crestor..... 104.....151-152
Symbicort..... 92-93.....174-175

AVENTIS PHARMA INC.
Altace..... 65..... 138-139
Ketek..... 22..... 159-161

BAYER INC.
Avelox..... 4..... 142-144

BRISTOL-MYERS SQUIBB CANADA INC.
Cefzil..... 6..... 150

BRISTOL-MYERS SQUIBB CANADA INC. / SANOFI-SYNTHÉLABO CANADA INC.
Avapro..... 40..... 140-141

BOEHRINGER INGELHEIM (CANADA) LTÉE
Spiriva..... 21.....172-173

DALE-PARIZEAU LM
..... 47

GLAXOSMITHKLINE INC.
Advair..... 31, 33-36, 39..... 134-137

JANSSEN-ORTHO INC.
Axert..... 94..... 145-147
Corporatif..... 80-81

LES PRODUCTEURS LAITIERS DU CANADA
..... couv. III

MERCK FROSST CANADA & CIE
Ezetrol..... couv. IV..... 157-158

ORGANON CANADA LTÉE
NuvaRing..... 8-9..... 163-166

PFIZER CANADA INC.
Aricept..... 58..... 124
Bextra..... 74..... 148-149
Norvasc..... couv. II..... 162
Relpax..... 24-25..... 170-171

PURDUE PHARMA
OxyContin..... 48.....167-168

SOLVAY PHARMA INC.
Teveten..... 97..... 176-177
Teveten Plus..... 97.....178-180

WYETH
Caltrate..... 66..... 147
Effexor (anxiété).... 114-115..... 141-144
Effexor (dépression)... 28-29..... 141-144

◀◀ (Suite de la page 175)

Le Défi

« J'arrête, j'y gagne »

la sixième édition

Francine Fiore

Le Défi « J'arrête, j'y gagne » revient pour une sixième année consécutive. Depuis son lancement, en l'an 2000, environ 45 000 fumeurs québécois ont réussi à cesser de fumer pendant plus d'un an grâce à ses mesures.

Près de 70 % des participants abandonnent la cigarette pendant la période officielle de six semaines, et près de 30 % d'entre eux sont toujours non-fumeurs après un an. Comparativement, seulement 6 % de ceux qui arrêtent de fumer seuls et sans aide n'ont toujours pas recommencé au bout de 12 mois.

Toutefois, le dernier sondage sur les résultats du défi 2004, mené six mois après la fin du programme, montre que le taux de cessation a été plus bas que d'habitude l'an dernier. « Probablement, qu'on touche maintenant les gros fumeurs qui ont plus de difficulté à arrêter, avance M^{me} Louise Labrie, coordonnatrice provinciale du Défi à la Direction de santé publique de Montréal. Mais un taux de plus de 20 % d'abstinents, après un an, c'est déjà beaucoup. »

Selon une analyse coûts-avantages réalisée par M. Mauricio Gomez-Zamudio et M^{me} Lise Renaud, de la Direction de santé publique de

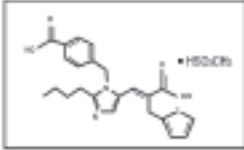
(Suite à la page 180) ▶▶▶

dysfonction hépatique et que les diurétiques thiazidiques peuvent entraîner un coma hépatique, on ne recommande dans pas le recours à une association fixe tel TEVETEN[®] PLUS (voir PRÉCAUTIONS - Patients atteints d'insuffisance hépatique).

Traitement diurétique concomitant La prudence s'impose lorsqu'on introduit un traitement au moyen de l'éprosartan à des patients qui reçoivent des diurétiques puisqu'ils peuvent avoir subi une hypovolémie et risquent donc davantage de manifester de l'hypotension après avoir entrepris un autre traitement antihypertenseur. Dans la mesure du possible, l'administration de tous les diurétiques devrait cesser deux à trois jours avant l'administration de TEVETEN[®] afin de réduire la probabilité d'hypotension (voir MISES EN GARDE - Hypotension, et PRÉCAUTIONS - Interactions médicamenteuses). Si cela est impossible en raison de l'état du patient, TEVETEN[®] devrait être administré avec prudence et il faudrait surveiller étroitement la tension artérielle. Par la suite, la posologie devrait être adaptée selon la réponse individuelle du patient.

RENSEIGNEMENTS D'ORDRE PHARMACEUTIQUE Substances médicamenteuses
 Nom commun : mélysate d'éprosartan Noms chimiques : 1) acide 2-thiaphénothiazine, -[[2-butyl-1-[(4-carboxyphényl) méthyl]-1H-imidazo-5-yl]méthyle], [E]-monométhanesulfonate 2) acide [E]-2-butyl-1-[p-carboxybenzyl]-alpha-2-thénylimidazole-5-carboxylique, monométhanesulfonate. Formule moléculaire : C₂₁H₂₆N₂O₄S

Formule développée:
 Masse moléculaire : 520,65
 Description : poudre cristalline, solide, blanche à blanchâtre
 Propriétés physico-chimiques : franchement soluble dans l'éthanol, il fond entre 248° et 259°C. Profil de solubilité : Le pH d'une solution aqueuse saturée d'éprosartan était de 2 après 30 minutes. L'ajout d'une solution d'hydroxyde de sodium a permis d'obtenir des valeurs de pH plus élevées.

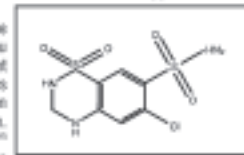


pH	Solubilité (g/L)
-1*	0,61
2	0,084
3	0,014
4	0,007
5	0,009
6	0,24
7	0,91
7,5	>20

*0,1 M HCl

La solubilité dans l'éthanol à la température ambiante est >100 mg/ml. Valeurs de pKa : On a déterminé que les valeurs de pKa apparentes de l'éprosartan étaient les suivantes : pKa = 4,11; pKa = 5,88; et, pKa = 6,89. Coefficients de partage : On a déterminé que le coefficient de partage octanol/eau (tampon phosphate à pH de 7,4) était de 0,047 (log D = - 1,43).
 Nom commun : Hydrochlorothiazide Noms chimiques : 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiazine-7-sulfonamide, 1,1-dioxyde Formule moléculaire : C₇H₈ClN₂O₄S Masse moléculaire : 297,74

Formule développée:
 Description : L'hydrochlorothiazide est une poudre cristalline blanche ou blanchâtre. Il est légèrement soluble dans l'eau, mais très soluble dans une solution d'hydroxyde de sodium.
 Composition TEVETEN[®] PLUS (900 mg d'éprosartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide) est présenté sous forme de comprimés pelliculés, de couleur caramel et en forme de capsule renfermant, en tant qu'ingrédients actifs, 600 mg d'éprosartan, sous forme de mélysate d'éprosartan, et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. TEVETEN[®] PLUS renferme également les ingrédients non médicamenteux suivants : cellulose microcristalline, lactose monohydraté, amidon préagglutiné, croscopolidone, stéarate de magnésium, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol 400, dioxyde de titane, oxyde de fer noir et oxyde de fer jaune.



Stabilité et recommandations de conservation Les comprimés de TEVETEN[®] PLUS (900 mg d'éprosartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide) doivent être conservés entre 15 et 25 °C. Protéger de l'humidité.
PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES TEVETEN[®] PLUS (900 mg d'éprosartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide) est présenté en comprimés pelliculés, de couleur caramel et en forme de capsule, marqués en creux - SOLWAY - sur un côté et - 5147 - sur l'autre. TEVETEN[®] PLUS est offert en flacons de PEHD, et en formats de 30 et de 100 comprimés. La monographie de produit est disponible sur demande.



80 Columbia Way, Suite 102
 Markham, Ontario, Canada L3R 0C9



© (Solvay Pharmaceuticals Marketing and Licensing AG)
 Sous lic. par Solvay Pharma Inc.

Livres

L'île de Tayara du D^r Jean Désy



Voici le récit d'un voyage initiatique. C'est celui d'une jeune fille curieuse partie au Nunavik en compagnie de son père biologiste. Sans prétention, elle raconte cette odyssée merveilleuse qui a changé sa vie.

Comme dans une œuvre d'art, la blancheur du désert arctique, la noirceur de la nuit, la tundra parsemée d'animaux et les aurores boréales servent de toile de fond à ce roman qualifié, et pour cause, de nordique. Au cours de son périple où elle traverse les villages de l'île appartenant à Tayara, un ami de son père, elle doit faire face à un monde bien différent du sien. Dans une longue narration ponctuée de peu de dialogues, elle décrit ses activités et ses rencontres, tout en nous livrant ses joies, ses craintes et ses déceptions.

Avec beaucoup de détails, ce roman se penche sur la vie quotidienne des Inuits d'aujourd'hui, tout en intégrant leur passé et les traditions qui les habitent toujours. Leur environnement, la chasse et la pêche, leurs préoccupations sont dévoilés au lecteur. Mais tout n'est pas bleu, blanc et rose comme ces paysages de neige et de glace qui les entourent. Les difficultés sociales, dont les problèmes de drogue et d'alcool ainsi que la violence, font également partie du décor.

Amoureux du Grand Nord, le D^r Jean Désy a su donner la parole d'une façon plus que convaincante à cette jeune fille. Il s'est pour cela inspiré de son voyage en Nouvelle-Zélande avec sa fille de 16 ans et d'un séjour au nord de la baie d'Hudson, aux côtés d'un pêcheur d'ombres. À l'aube de l'hiver, cet ouvrage nous fera certainement grelotter de plaisir.

XYZ éditeur, Montréal 2004, 250 pages, 25 \$

Francine Fiore

◀◀◀ (Suite de la page 177)

Montréal, le Défi revient à 26 \$ par fumeur inscrit. C'est bien peu si l'on considère les répercussions du tabagisme sur les coûts de santé.

Le Défi aura lieu du 1^{er} mars au 11 avril 2005. L'inscription se fait entre le 1^{er} janvier et le 29 février dans le site www.defitabac.qc.ca. On peut

également se procurer un bulletin d'inscription dans les hebdomadaires locaux, dans les pharmacies Jean Coutu et dans les centres d'abandon du tabagisme. Des ressources sont disponibles par l'entremise de la ligne téléphonique J'ARRÊTE au 1 888 853-6666 et dans le site www.leoft.qc.ca pour les jeunes de 18 à 24 ans.