

par Emmanuèle Garnier

### Hormonothérapie de remplacement

#### nouvelles données sur le cancer du sein



La D<sup>re</sup> Ginette Martin.

L'incidence du cancer du sein augmente de 70 % chez les femmes ménopausées qui recourent à une hormonothérapie substitutive pendant plus de 57 mois, révèlent le D<sup>r</sup> Chi-Ling Chen et ses collaborateurs dans une

étude publiée dans le *Journal of the American Medical Association*<sup>1</sup>. Ces chiffres s'ajoutent à la masse croissante de données qui lient la maladie à la prise prolongée d'hormones.

« Je pense qu'à cause de cette étude, qui est bien faite, les médecins réfléchiront plus longtemps avant de prescrire une hormonothérapie. Il semble que la prise d'hormones soit bénéfique pendant les cinq premières années, mais après, il faut se demander quel est l'avantage de la prolonger, et s'il y a un risque à le faire, ce qui semble être le cas », analyse la D<sup>re</sup> Ginette Martin, chirurgienne-oncologue au Centre hospitalier de l'Université de Montréal. Mais l'étude véhicule aussi une bonne nouvelle. « Si l'on cesse la prise d'hormones, le risque de cancer du sein s'estompe. »

Le D<sup>r</sup> Chen et son équipe ont effectué une recherche sur 705 femmes ménopausées de 50 à 74 ans qui ont eu un cancer du sein invasif et 692 femmes témoins du même âge. Toutes les participantes appartenaient à la cohorte du *Group Health Cooperative of Puget Sound* qui, entre autres, possédait ses propres pharmacies. Les chercheurs ont pu se servir de la grande banque de données de ces dernières pour étudier les liens entre l'incidence du cancer du sein, le type de tumeurs apparues et l'hormonothérapie.

#### Cancers lobulaires et canaux plus fréquents

Constatacion troublante, le cancer du sein de type lobulaire était quatre fois plus fréquent chez les femmes qui prenaient une association d'œstrogènes et de progestérone que chez celles qui n'employaient pas d'hormones. Le risque était également multiplié par trois chez celles qui recouraient à l'hormonothérapie depuis 57 mois ou plus. Ces données inquiètent la D<sup>re</sup> Martin, qui s'occupe aussi du dépistage du cancer du sein. « Le cancer lobulaire est difficile à détecter par l'examen clinique et la mammographie. Il faut s'inquiéter du fait que l'hormonothérapie augmente une catégorie de tumeur difficile à repérer. »

L'incidence du cancer du sein canalaire, elle, a augmenté de 50 % avec la prise d'hormones pendant 57 mois et plus. Cette donnée trouble particulièrement les auteurs à cause des chiffres en jeu. Selon leurs calculs,

1. Chen C-L, Weiss NS, Newcomb P, et al. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. *JAMA* 2002 ; 287 : 734-41.

Suite page 17 >>>

## ÉCHOGRAPHIES CE MOIS-CI

<b>Hormonothérapie de remplacement</b> nouvelles données sur le cancer du sein .....	12
<b>Ménopause</b> hormonothérapie substitutive et qualité de vie .....	17
<b>Problèmes cardiovasculaires</b> l'ibuprofène réduit l'effet cardioprotecteur de l'aspirine .....	17
<b>Maladie d'Alzheimer</b> l'effet bénéfique des activités cognitives .....	19
<b>Chiropratique</b> connaître les médecines parallèles auxquelles recourent les patients .....	24
<b>Pneumocoque et jeunes enfants</b> le CCNI recommande le nouveau vaccin conjugué .....	28
<b>Asthme</b> un inhalateur recelant du budésonide et du formotérol .....	28
<b>Ostéoporose</b> 70 mg de Fosamax une fois par semaine .....	30
<b>Obstétrique</b> prématurité et fréquence des contractions .....	31
<b>Neurologie</b> le donépézil fonctionne aussi pour la démence vasculaire .....	32
<b>Prématurés</b> les bébés de très petit poids devenus adultes .....	32
<b>Endocrinologie</b> prévenir le diabète grâce à la metformine ou à un mode de vie sain .....	33
<b>BIBLIOGRAPHIES</b>	
L'Euthanasie .....	36
Sinistres et intervenants .....	36
Le Grand Livre du bébé prématuré .....	173
<b>Antibiothérapie</b> légère hausse de la résistance bactérienne .....	138
<b>Santé cardiovasculaire</b> moins de consultations pour les maladies cardiaques et plus pour les facteurs de risque .....	170
<b>Cliniques du deuil</b> Revue Prisme, n° 36 .....	170
Chutes et personnes âgées .....	177
Lignes directrices pour la recherche sur les cellules souches .....	177

◀◀◀ Suite de la page 12

l'incidence annuelle du cancer canalaire serait de 349 par 100 000 femmes chez celles qui prennent une hormonothérapie depuis cinq ans, alors qu'elle serait de 230 par 100 000 chez celles qui ne recourent pas aux hormones. Par comparaison, l'incidence annuelle du cancer lobulaire serait de 70 par 100 000 personnes par année chez les patientes qui emploient des hormones depuis cinq ans, et de 23 par 100 000 chez celles qui n'en prennent pas.

Est-ce que certaines formes d'hormonothérapie permettraient aux patientes d'échapper à la menace du cancer ? « Les données de cette étude indiquent que tous les types d'hormonothérapie à long terme semblent associés à un risque accru de cancer du sein, que ce soient les œstrogènes employés seuls ou avec de la progestérone prise en même temps ou de manière séquentielle », précise la D<sup>re</sup> Martin. ☞

## Ménopause

### hormonothérapie substitutive et qualité de vie

L'hormonothérapie substitutive augmente-t-elle la qualité de vie des femmes ménopausées cardiaques ? La réponse dépend de la présence de symptômes. Chez les femmes qui souffrent de bouffées de chaleur, la prise d'hormones aurait un effet bénéfique, ce qui ne serait pas le cas chez celles qui n'ont pas de symptômes vasomoteurs.

Le D<sup>r</sup> Mark Hlatky, de l'Université Stanford, et ses collègues se sont penchés sur différents aspects de la qualité de vie des 2763 participantes de l'étude HERS, des femmes ménopausées souffrant d'une maladie coronarienne. Ces sujets, randomisés, dont la moyenne d'âge était de 67 ans, ont pris

quotidiennement soit un placebo, soit 0,63 mg d'œstrogènes équins conjugués et 2,5 mg de médroxyprogestérone pendant 36 mois. Les chercheurs ont par ailleurs classé les patientes en deux groupes : celles qui avaient des bouffées de chaleur – qui étaient souvent plus jeunes – et celles qui n'en souffraient pas.

Chez toutes les femmes, les scores des différents tests qu'elles ont passés montrent un déclin du fonctionnement physique, de la santé mentale et de l'énergie au cours des trois ans de l'étude. L'effet de la prise d'hormones ? Globalement, il a été défavorable sur le plan du fonctionnement physique, mais a réduit les symptômes dépressifs. Cependant, parmi les femmes qui souffraient de bouffées de chaleur, celles qui prenaient des hormones avaient une meilleure santé mentale et moins de symptômes dépressifs que celles qui recevaient un placebo. Par contre, les participantes qui suivaient une hormonothérapie sans avoir de symptômes vasomoteurs avaient un fonctionnement physique qui déclinait davantage et moins d'énergie que les sujets témoins.

Dans leur article, publié dans le *Journal of the American Medical Association*<sup>2</sup>, les chercheurs avertissent cependant que leurs résultats ne s'appliquent pas forcément aux femmes plus jeunes que leurs sujets ou sans maladies cardiaques, ni à celles qui recourent à une hormonothérapie différente de celle qui a été employée. ☞

## Problèmes cardiovasculaires

### l'ibuprofène réduit l'effet cardioprotecteur de l'aspirine

L'ibuprofène réduirait les effets cardioprotecteurs de l'aspirine, ont constaté des chercheurs américains<sup>3</sup>. La D<sup>re</sup> Francesca Catella-Lawson et ses collègues ont découvert que, pris avant, l'ibuprofène empêchait

2. Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, et al. Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: results from the Heart and estrogen/progestin replacement study (HERS) trial. *JAMA* 2002 ; 287 : 591-7.

l'aspirine, entre autres, d'inhiber l'agrégation plaquettaire. Cette interaction médicamenteuse ne surviendrait cependant pas avec le rofécoxib, l'acétaminophène et le diclofénac.

Les chercheurs voulaient savoir si l'action cardioprotectrice de l'aspirine prescrite à faible dose pouvait être entravée par la prise d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens selon une posologie utilisée en clinique. Bien des patients aux prises avec des problèmes d'arthrite et une maladie cardiovasculaire doivent prendre ces médicaments parallèlement.

La D<sup>re</sup> Catella-Lawson et son équipe ont administré à des sujets sans problèmes de santé particuliers plusieurs combinaisons de médicaments pendant des périodes de six jours. Différents groupes de participants ont ainsi pris quotidiennement :

- 81 mg d'aspirine deux heures avant 400 mg d'ibuprofène, puis l'inverse six jours plus tard ;
- 81 mg d'aspirine deux heures avant 1000 mg d'acétaminophène, puis l'inverse six jours plus tard ;
- 81 mg d'aspirine deux heures avant 25 mg de rofécoxib, puis l'inverse six jours plus tard ;
- de l'aspirine enrobée suivie de trois prises de 400 mg d'ibuprofène dans la journée ;
- de l'aspirine enrobée deux heures avant la prise de 75 mg de diclofénac à libération retardée deux fois par jour.

L'aspirine semblait jouer correctement son rôle cardioprotecteur chez les participants qui l'avaient prise comme premier médicament. Les chercheurs ont noté que l'inhibition de l'agrégation plaquettaire de ces sujets était de 98 % 24 heures après l'administration de la dernière dose. Par contre, chez ceux qui absorbaient d'abord l'ibuprofène, le blocage de l'agrégation plaquettaire n'était que de 2 %. L'effet semblait similaire chez ceux qui recevaient de multiples doses d'ibuprofène quotidiennement en plus de l'aspirine. Le rofécoxib, l'acétaminophène et le

diclofénac, pour leur part, n'ont pas influé sur la pharmacodynamique de l'aspirine. ☞

## Maladie d'Alzheimer

### L'effet bénéfique des activités cognitives

Peut-on réduire le risque d'apparition de la maladie d'Alzheimer en multipliant les activités cognitives ? Il le semblerait, selon une étude réalisée sur des religieux âgés publiée dans le *Journal of the American Medical Association*<sup>4</sup>.

« En moyenne, les personnes qui indiquaient initialement avoir des activités cognitives fréquentes (et se situant ainsi au 90<sup>e</sup> percentile) encouraient 47 % moins de risques de devenir victimes de la maladie d'Alzheimer que celles qui avaient rarement ce type d'activités (et étaient au 10<sup>e</sup> percentile). Ces résultats semblent indiquer qu'une activité cognitive fréquente à un âge avancé est associée à une réduction du risque d'apparition de la maladie d'Alzheimer », croient les chercheurs, **M. Robert Wilson**, du Rush Alzheimer's Disease Center, à Chicago, et ses collaborateurs.

Les investigateurs ont suivi 733 prêtres, sœurs et frères catholiques de 65 ans ou plus ne souffrant initialement pas de démence. Les chercheurs ont mesuré au début de leur recherche la fréquence à laquelle les sujets s'adonnaient à des activités nécessitant un traitement de l'information : regarder la télévision, écouter la radio, lire les journaux, des magazines ou des livres, jouer à des jeux comme les cartes, les dames, ou faire des mots croisés et aller dans les musées. La fréquence de ces activités était calculée sur une échelle de cinq points : 5 correspondait à une fréquence

3. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1809-17.

4. Wilson RS, Mendes de Leon CF, Barnes LL, et al. Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *JAMA* 2002 ; 287 : 742-8.

◀◀◀ *Suite de la page 19*

quotidienne, et 1 à une fois par année ou moins. Le score des sujets, ainsi calculé, allait de 1,6 à 4,7.

Pendant les quatre ans et demi de suivi, la maladie d'Alzheimer a été diagnostiquée chez 111 des sujets. Les investigateurs se sont aperçus qu'une augmentation de un point du score d'activité cognitive était associée à une réduction de 33 % du risque de maladie d'Alzheimer.

M. Wilson et ses collaborateurs ont également noté que l'activité cognitive était associée non seulement à un plus faible déclin de la cognition globale, mais aussi de la mémoire à court terme et de la vitesse de perception.

Mais le lien entre l'activité cognitive et la maladie d'Alzheimer ne pourrait-il pas tenir au fait d'être actif plutôt qu'à la stimulation mentale ? Les chercheurs ne le pensent pas, parce qu'ils ont aussi mesuré l'activité physique des religieux. Rien ne reliait la fréquence des activités physiques au risque d'apparition de la maladie d'Alzheimer ou au déclin cognitif. ❧

## **Chiropratique** *connaître les médecines parallèles auxquelles recourent les patients*

De nombreux médecins l'ignorent, mais bien des enfants suivent des traitements de chiropratique, la médecine alternative la mieux établie en Amérique du Nord. La Société canadienne de pédiatrie (SCP) recommande par conséquent aux cliniciens de se renseigner sur cette approche pour pouvoir en discuter avec leurs jeunes patients et leurs parents.

« Les médecins pensent peut-être que leurs patients n'utilisent la chiropratique qu'en de rares occasions, surtout pour traiter des troubles

musculosquelettiques comme les maux de dos, mais des données récentes laissent croire que de nombreux chiropraticiens traitent des troubles comme l'asthme, les coliques, l'énurésie et les otites », indique la SCP.

Les chiropraticiens pourraient par ailleurs donner des conseils sur le régime alimentaire, la santé générale et la vaccination que certains n'approuvent pas. Plusieurs vendent des produits naturels et des préparations homéopathiques.

Dans un document intitulé *Les soins chiropratiques aux enfants : des controverses et des points litigieux*, le Comité de la pédiatrie communautaire de la SCP explique l'essence de cette médecine alternative et analyse les preuves de son efficacité. « Aucune donnée scientifique ne montre que la chiropratique est sûre et efficace pour traiter des troubles non musculosquelettiques chez l'enfant », estime l'auteure principale du rapport, la D<sup>re</sup> **Linda Spigelblatt**.

Que craint la Société canadienne de pédiatrie ? Pas forcément les complications liées au traitement. Peu de cas ont été signalés chez les enfants. La SCP s'inquiète plutôt de la possibilité qu'un chiropraticien tente de soigner une maladie aiguë et retarde ainsi l'administration du traitement adéquat.

La Société recommande aux cliniciens de demander systématiquement aux parents s'ils recourent aux médecines parallèles ou aux produits naturels pour leur enfant, mais d'adopter une attitude ouverte pour faciliter le dialogue. Une étude menée dans une clinique externe de Montréal révèle que moins de la moitié des parents informaient leur médecin qu'ils faisaient appel aux médecines alternatives. « Des discussions ouvertes et honnêtes avec les familles qui recourent à la chiropratique ou envisagent de le faire pour les enfants les inciteront, on l'espère, à le faire judicieusement, c'est-à-dire pour les cas de problèmes musculosquelettiques où le traitement a fait ses preuves. Les parents pourront ainsi faire des

*Suite page 28* ▶▶▶

◀◀◀ Suite de la page 24

choix éclairés », conclut le document.

On peut trouver *Les soins chiropratiques aux enfants : des controverses et des points litigieux* à : [www.cps.ca/francais/enonces/cp/cp02-01.htm](http://www.cps.ca/francais/enonces/cp/cp02-01.htm). ☞

## **Pneumocoque et jeunes enfants**

### **le CCNI recommande le nouveau vaccin conjugué**

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) vient de recommander l'administration du nouveau vaccin conjugué heptavalent contre le pneumocoque (VCP7) chez les enfants de moins de cinq ans<sup>5</sup>. Récemment homologué, Prevnar<sup>MC</sup> coûte cependant 75 \$ la dose.

#### **Enfants de moins de deux ans**

Le CCNI recommande l'administration systématique du nouveau vaccin à tous les enfants de 23 mois ou moins. Les nourrissons devraient recevoir quatre doses de vaccin, respectivement à l'âge de 2, 4, et 6 mois, puis entre 12 et 15 mois.

#### **Enfants de deux à cinq ans exposés à des risques**

Le VCP7 devrait également être donné aux enfants de deux à cinq ans qui encourent un grand risque de contracter une infection invasive à pneumocoque, comme ceux qui souffrent d'anémie falciforme, d'immunosuppression ou d'une maladie chronique.

Le CCNI recommande que ces jeunes enfants vulnérables reçoivent non seulement deux doses de VCP7 à huit semaines d'intervalle, mais aussi

une dose d'un vaccin polysaccharidique 23-valents contre le pneumocoque (VPP23) huit semaines plus tard. Ce dernier vaccin est destiné aux personnes de deux ans et plus très susceptibles d'attraper une pneumococcie. Il est cependant faiblement immunogène chez les enfants plus jeunes.

#### **Enfants de deux à cinq ans en bonne santé**

Les jeunes enfants en bonne santé devraient aussi être vaccinés. Il faut songer à administrer le VCP7 aux enfants âgés de 24 à 59 mois, en particulier :

- aux petits de 24 à 35 mois ;
- à ceux qui fréquentent une garderie (plus de quatre heures par semaine avec au moins deux enfants sans lien de parenté) ;
- aux enfants autochtones qui vivent dans des communautés éloignées.

#### **Enfants de cinq ans et plus exposés à des risques**

Les enfants de cinq ans et plus qui courent un grand risque d'attraper une infection invasive à pneumocoque devraient recevoir le vaccin polysaccharidique 23-valents contre le pneumocoque, conformément aux recommandations précédentes du CCNI.

Au Canada, le pneumocoque provoque chaque année de nombreuses infections graves. Chez les enfants de moins de cinq ans, *Streptococcus pneumoniae* cause annuellement environ 65 cas de méningite, 700 cas de septicémie, 2200 cas de pneumonie nécessitant une hospitalisation et 9000 n'en requérant pas, mais aussi 15 décès. ☞

## **Asthme**

### **un inhalateur recelant du budésonide et du formotérol**

Un nouvel inhalateur contenant à la fois du budésonide et du formotérol est maintenant

5. CCNI. Déclaration sur l'utilisation recommandée du vaccin conjugué contre le pneumocoque. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2002 ; 28 : 1-32.



Le Dr Pierre Ernst.

disponible pour le traitement d'entretien de l'asthme. Le Symbicort<sup>MC</sup> Turbuhaler<sup>®</sup>, qui vient d'être homologué par Santé Canada, sera pratique pour les patients qui doivent prendre à la fois un cortico-stéroïde par inhalation et un agoniste  $\beta_2$  à action prolongée.

Les essais cliniques ont montré que l'ajout du formotérol au budésonide atténuait les symptômes de l'asthme, améliorait la fonction pulmonaire et réduisait les aggravations de la maladie. Cette bithérapie ne masque en outre pas l'apparition des exacerbations, ni leur gravité, précise la monographie. « Selon les recommandations actuelles, il faut ajouter un agoniste  $\beta_2$  à longue durée d'action pour tout asthmatique dont la maladie n'est pas bien maîtrisée avec une petite dose de corticostéroïdes », expliquait au lancement du produit le Dr Pierre Ernst, professeur à l'Université McGill.

Le Symbicort pourrait améliorer l'observance au traitement, croit le pneumologue : l'asthmatique en sent l'effet bronchodilatateur rapidement après l'administration. Le produit offre également une certaine souplesse. La plupart des patients commenceront leur traitement par deux inhalations de Symbicort 200 deux fois par jour. Quand leur asthme sera bien maîtrisé, ils pourront, sur les conseils de leur médecin, réduire la dose. Si la maladie s'aggrave, la posologie peut être temporairement accrue jusqu'à huit bouffées par jour.

Les effets secondaires ? Les mêmes que ceux du budésonide et du formotérol donnés

séparément. L'administration concomitante des deux médicaments n'augmente pas la fréquence des réactions indésirables. Les plus communes sont celles que donne l'agoniste  $\beta_2$ , comme les tremblements ou les palpitations. Elles sont généralement légères et disparaissent après quelques jours de traitement.

La monographie prévient les cliniciens qu'il n'existe encore aucune donnée sur l'emploi de Symbicort comme médicament de secours. « Il est crucial d'en informer les patients et de leur prescrire un agoniste  $\beta_2$  par inhalation (comme le formotérol, la terbutaline ou le salbutamol) pour le soulagement des symptômes de l'asthme aigu. »

L'inhalateur, qui contient 120 doses, vient en deux posologies. Le Symbicort 200, qui renferme 200  $\mu\text{g}$  de budésonide, coûte environ 95 \$, et le Symbicort 100, qui en possède la moitié moins, quelque 76 \$. Le médicament ne serait cependant pas remboursé par les assurances. ☞

## Ostéoporose

### 70 mg de Fosamax une fois par semaine

L'alendronate (Fosamax<sup>®</sup>) est maintenant offert sous forme de traitement hebdomadaire grâce à des comprimés de 70 mg. Santé Canada vient d'approuver cette posologie pour le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées et les hommes.

Le nouveau produit est aussi efficace que les comprimés de 10 mg pris une fois par jour, selon une étude de un an faite sur près de 900 femmes souffrant d'ostéoporose postménopausique. La densité minérale osseuse de la colonne lombaire des patientes qui recevaient un comprimé de 70 mg hebdomadairement s'était accrue de 5,1 % et celle des participantes qui prenaient 10 mg d'alendronate quotidiennement de 5,4 %.

Mais les effets secondaires ? « Le profil

d'innocuité et de tolérance général de FOSAMAX® à 70 mg à prise hebdomadaire s'est révélé comparable à celui de FOSAMAX® à 10 mg administré une fois par jour, dans une étude multicentrique à double insu d'une durée de un an », assure la monographie.

La nouvelle posologie est un peu moins chère. Quatre comprimés de 70 mg d'alendronate coûtent environ 56 \$, alors que 30 comprimés de 10 mg reviennent à quelque 66 \$.

## Obstétrique

### prématurité et fréquence des contractions

La mesure de la fréquence des contractions n'est pas un bon outil clinique pour prévoir un accouchement avant terme, montre le **D<sup>r</sup> Jay Iams**, de l'Ohio State University, dans le *New England Journal of Medicine*<sup>6</sup>.

L'étude du D<sup>r</sup> Iams a été faite sur 306 femmes enceintes, dont 254 présentaient des risques d'accoucher avant la 35<sup>e</sup> semaine : elles avaient eu des saignements pendant le deuxième trimestre de grossesse ou accouché auparavant entre la 20<sup>e</sup> et la 36<sup>e</sup> semaine de gestation.

Les participantes ont reçu un moniteur pour enregistrer chez elles les contractions utérines. Elles devaient l'utiliser durant deux

périodes de une heure, au moins deux jours par semaine. Les données étaient transmises par ligne téléphonique et vérifiées par des infirmières de recherche.

Les chercheurs ont constaté qu'entre la 22<sup>e</sup> et la 24<sup>e</sup> semaine, la fréquence des contractions avait une

sensibilité inférieure à 10 % pour prédire un accouchement prématuré. Plus tard au cours de la grossesse, la fréquence maximale des contractions nocturnes présentait une meilleure sensibilité, mais restait quand même faible, tout comme sa valeur prédictive positive.

**ALIMENTATION HAUTE DENSITÉ**

Les œufs sont uniques, car ils contiennent presque tous les nutriments reconnus comme essentiels à l'humain. Le blanc d'œuf est principalement composé de protéines de grande qualité, tandis que le jaune procure nombre de vitamines, sels minéraux et substances antioxydantes. Quant au cholestérol, de récentes études ont démontré une faible corrélation entre la consommation d'œufs et les maladies cardiovasculaires\*. Faciles à préparer, économiques et nutritifs, les œufs conviennent parfaitement au rythme effréné de nos vies.

**AVEZ-VOUS PARLÉ D'ŒUFS À VOS PATIENTS RÉCEMMENT ?**

\* Hu et coll. JAMA 1999; 281:1387-1394, N Engl J Med 1997; 337:1491-1499, BMJ 1996; 313:84-86, J Clin Epidemiol 1996; 49:211-216.

OFFICE CANADIEN DE NUTRITION  
CANADIAN FOOD AND NUTRITION BOARD  
www.œufcanada.ca

6. Iams JD, Newman RB, Thom EA, et al. Frequency of uterine contractions and the risk of spontaneous preterm delivery. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 250-5.

Les chercheurs ont également éprouvé d'autres indicateurs pour prédire l'accouchement avant 35 semaines. Le plus efficace était la mesure du col de l'utérus par une échographie transvaginale, mais la valeur prédictive positive d'une longueur de 25 mm ou moins demeurait inférieure à 40 %, même dans le groupe plus susceptible d'accoucher prématurément. ☞

## Neurologie

### le donépézil fonctionne aussi pour la démence vasculaire

Le donépézil (Aricept<sup>MC</sup>) fonctionnerait non seulement pour les personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer, mais aussi pour celles qui sont atteintes de démence vasculaire. Pour la première fois, une étude a montré que le médicament pouvait améliorer les fonctions cognitives de ces dernières.

L'essai clinique, dont les résultats ont été présentés en Autriche au congrès international sur la démence vasculaire, a été mené auprès de 616 patients. Âgés en moyenne de 75 ans, ils avaient reçu un diagnostic de démence vasculaire probable ou possible, selon les critères du National Institute of Neurological Disorders and Stroke et de l'Association internationale pour la recherche et l'enseignement en neurosciences :

- signes de démence (troubles de la mémoire et difficultés dans deux autres domaines cognitifs) ;
- signes d'accidents vasculaires cérébraux notés aux tests d'imagerie et à l'examen physique ;
- lien probable ou possible entre la démence et les accidents vasculaires cérébraux.

Les participants randomisés ont reçu quotidiennement soit une dose de 5 mg de donépézil, soit une dose de 10 mg, soit un placebo. Après 24 semaines, l'amélioration des facultés cognitives des patients traités avec le médicament était statistiquement supérieure à

celles des sujets témoins, selon le test ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale).

Le fonctionnement global des patients recevant le médicament a également progressé davantage que celui des malades qui ont pris le placebo, d'après le CIBIC-plus (Clinician's Interview-Based Impression of Change-plus version).

« Les résultats de ce premier essai clinique comparatif de grande envergure sur un inhibiteur de la cholinestérase effectué auprès d'une population composée surtout de patients ayant une démence vasculaire probable indiquent que le donépézil pourrait jouer un rôle important dans la prise en charge des patients atteints aussi bien de démence vasculaire que de la maladie d'Alzheimer » concluent les auteurs. ☞

## Prématurés

### les bébés de très petit poids devenus adultes

Que deviennent les bébés de très petit poids à l'âge adulte ? Ils sont moins nombreux à avoir un diplôme d'études secondaires que ceux qui sont nés avec un poids normal, ont en moyenne un quotient intellectuel (QI) plus bas et sont moins grands. Cependant, ils prennent moins de drogues et d'alcool et les jeunes femmes ont un plus faible taux de grossesses.

La **D<sup>re</sup> Maureen Hack**, de Cleveland, et son équipe ont comparé, à l'âge de 20 ans, 242 jeunes pesant à la naissance moins de 1500 g à 233 sujets de la même ville nés avec un poids normal<sup>7</sup>.

Sur le plan scolaire, 30 % des garçons nés avec un petit poids étaient inscrits à un programme d'études postsecondaires, alors que 53 % des autres jeunes l'étaient. Toutefois, 74 % des anciens prématurés des deux sexes avaient quand même obtenu un diplôme d'études secondaires,

7. Hack M, Flannery DJ, Schluchter M, et al. Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 149-57.

comparativement à 83 % des sujets témoins. Il faut cependant préciser que 40 % des premiers avaient doublé une année, ce qui n'a été le cas que de 27 % des jeunes ayant un poids normal à la naissance.

Intellectuellement, les jeunes nés avec un petit poids avaient un quotient plus faible que celui des sujets témoins (87 par rapport à 92). Cinquante et un pour cent avaient un QI normal – de 85 ou plus –, alors que c'était le cas de 67 % des sujets nés avec un poids suffisant.

À la naissance, les enfants de très petit poids pesaient en moyenne 1179 g. Nés à quelque 30 semaines, 75 % d'entre eux ont souffert du syndrome de détresse respiratoire, 51 % ont fait de l'apnée de prématurité, et 34 % ont contracté des septicémies. Ces sujets étaient également plus nombreux que les témoins à souffrir de déficiences neurosensorielles comme la paralysie cérébrale, l'hydrocéphalie, la cécité et la surdité.

### Les bons côtés de la médaille

Les jeunes nés avec un petit poids n'arrivaient pas derniers sur tous les plans. Ils semblaient plus sages, ce à quoi ne s'attendaient pas les chercheurs. Les garçons étaient moins nombreux à avoir eu affaire à la police. Ils fuguait moins, prenaient moins d'alcool et fumaient moins de marijuana. Chez les filles, celles qui avaient un petit poids à la naissance étaient moins nombreuses à affirmer avoir déjà eu des relations sexuelles, été enceintes ou eu un enfant. « Nous pensons que le comportement plus prudent que nous avons mis en évidence pourrait être le résultat d'une plus grande surveillance des parents d'enfants nés avec un petit poids », écrivent la Déc Hack et ses collaborateurs.

« En résumé, les résultats de cette étude indiquent que les séquelles sur le neurodéveloppement et la croissance ainsi que la mauvaise performance scolaire qui ont été signalés chez les enfants de faible poids à la naissance persistent au début de l'âge adulte. Les résultats sont cependant rassurants : ils montrent que ces problèmes ne sont pas associés à une augmentation des comportements imprudents ou à des activités criminelles », analysent les auteurs.

Les médecins bostoniens qui signent l'éditorial, la Déc Marie McCormick et le D  Douglas Richardson, pour leur part, sont enthousiastes devant les résultats

obtenus par les jeunes adultes nés avec un très petit poids<sup>8</sup>. « Le fait qu'ils parviennent presque autant que les sujets de poids normal à la naissance à finir l' cole et réussissent au moins autant à éviter les comportements risqués montre la résilience qu'ont ces jeunes personnes et leurs familles. Il faudrait étudier ce facteur plus en profondeur ? »

## Endocrinologie

### prévenir le diabète grâce à la metformine ou à un mode de vie sain

Les personnes menacées par le diabète de type 2 pourraient voir s'ouvrir devant elles deux voies pour échapper à la maladie : la prise de metformine ou, plus efficace encore, l'adoption d'un mode de vie sain. Le Diabetes Prevention Program Research Group (DPPRG)

33

8. McCormick MC, Richardson DK. Premature infants grow up. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 197-8.

vient de montrer que, chez de tels patients, l'incidence du diabète peut être réduite de 58 % durant trois ans grâce à de meilleures habitudes de vie, ou de 31 % grâce à l'administration de metformine.

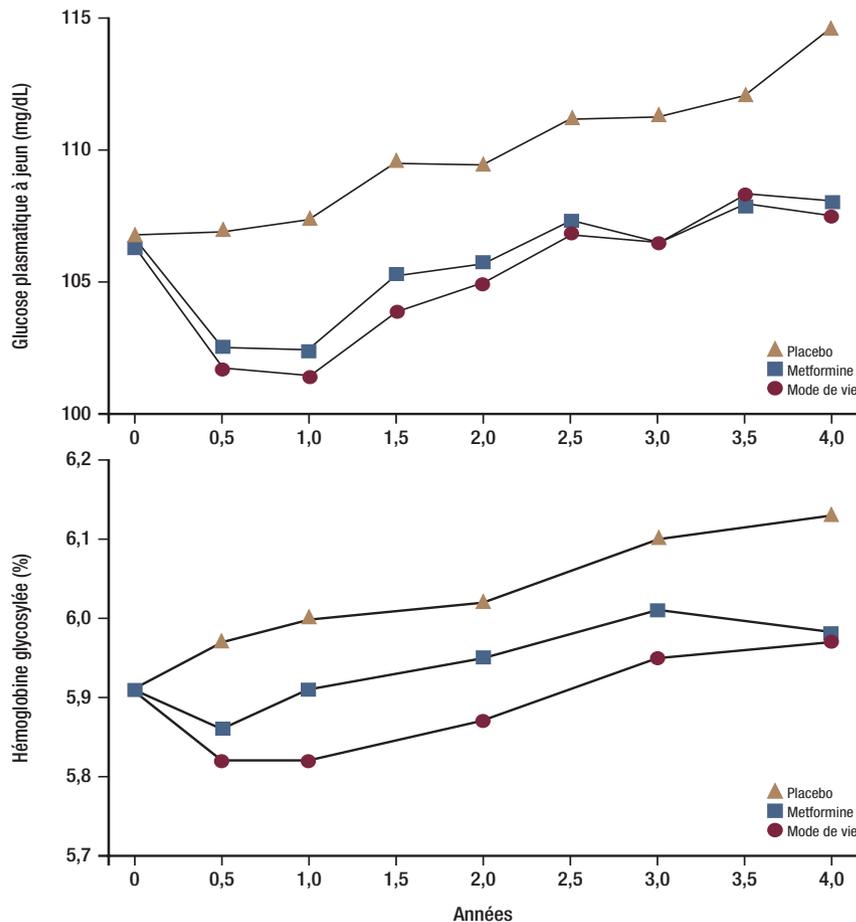
Aux États-Unis, environ 8 % des adultes

souffrent déjà du diabète de type 2. Mais beaucoup de ceux qui pourraient être touchés à leur tour présentent des facteurs de risque réversibles : surpoids, inactivité et taux de

Suite page 137 >>>

## FIGURE

### Concentrations de glucose plasmatique à jeun (A) et valeurs d'hémoglobine glycosylée (B) selon le groupe d'étude

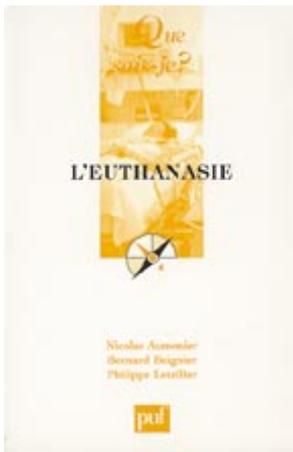


L'analyse incluait tous les participants, qu'ils aient reçu diagnostic de diabète ait été posé ou non. Les changements temporels dans les glycémies à jeun différaient de façon significative ( $p < 0,001$ ) dans les trois groupes. Les différences dans les valeurs d'hémoglobine glycosylée des trois groupes étaient significatives sur une période de six mois à trois ans ( $p < 0,001$ ). (Pour convertir les valeurs de glucose en millimoles par litre, multiplier par 0,05551.)

Source : *The New England Journal of Medicine*.

## L'Euthanasie

par Nicolas Aumonier,  
Bernard Beignier et Philippe Letellier



L'euthanasie doit-elle être un acte de compassion ou un interdit ? Trois auteurs français, provenant du milieu de la philosophie, du droit et de la médecine prennent position. « Si la décision de faire mourir avant l'heure devait entrer dans les prérogatives médicales, la confiance des grabataires, des vieillards dépendants, des infirmes en leur médecin serait aussitôt ruinée », soulignent-ils.

En France, la pratique de l'euthanasie s'est répandue en marge de la loi depuis les années 1980. C'est surtout le cocktail lytique ou DLP, mélange de trois drogues sédatives, le Dolosal, le Largactyl et le Phénergan, qui est employé. Le recours aux injections de potassium est plus rare.

Qui demande l'euthanasie ? Surtout des personnes bien portantes, affirment les auteurs. La famille ou des patients qui ne sont pas mourants. La position du malade se modifie

souvent quand son état se dégrade. Il veut alors plutôt être soulagé, soigné et même guéri. À l'approche de la mort, l'ambivalence devient très grande.

Pour les auteurs, les soins palliatifs constituent la meilleure réponse à une demande d'euthanasie. Elle peut s'appliquer à tous les grands malades. « Au terme de tout, on s'aperçoit que l'euthanasie est pour l'essentiel un faux débat parce qu'elle ne peut, tout simplement, concerner l'homme. Il faut, décidément, réserver ce terme à la pratique vétérinaire », concluent les auteurs, qui abordent également les aspects légaux de la question. ☞

Presses universitaires de France, Vendôme, 2001, 128 pages, 12,95 \$.

## Sinistres et intervenants

par Danielle Maltais,  
Suzie Robichaud et Anne Simard



Les professionnels et les bénévoles qui interviennent au cours d'une ca-

tastrophe sont susceptibles de connaître les mêmes perturbations que les sinistrés, expliquent trois chercheurs de l'Université du Québec à Chicoutimi.

Les auteures, qui font une recension des écrits scientifiques, mentionnent que des intervenants ont signalé avoir entre autres des problèmes de sommeil, d'alimentation, des troubles gastro-intestinaux ou neurologiques. Certains ressentent une fatigue généralisée et une perte d'intérêt. Des répercussions peuvent également se manifester sur leur vie personnelle, sociale et professionnelle. Certains tendent ainsi à devenir irritables, à se replier sur eux-mêmes et à s'isoler après les événements dramatiques. Dans la plupart des cas, cependant, les réactions physiques ou psychologiques se résorbent rapidement.

L'expérience peut aussi se révéler enrichissante. « Certains agents de stress s'avèrent par contre positifs en augmentant l'efficacité ou la résistance de l'intervenant, ou en s'intégrant en termes de gains au plan personnel ou professionnel à travers l'expérience de l'intervention », mentionnent les auteures.

Le livre aborde également la question du *defriefing*. Cette technique, utilisée dans l'armée, vise à aider les soldats en leur permettant de partager leurs expériences traumatisantes. Mais même si cette stratégie apporte un bienfait subjectif, il n'a pas encore été prouvé qu'elle puisse prévenir les problèmes psychologiques post-traumatiques. ☞

Les Éditions JCL, Chicoutimi, 2001, 276 pages, 24,95 \$.

◀◀◀ *Suite de la page 34*

glucose élevé à jeun et après une hyperglycémie provoquée. C'est sur ces éléments que les chercheurs du DPPRG, qui publient leurs résultats dans le *New England Journal of Medicine*, ont voulu intervenir<sup>9</sup>. Les effets bénéfiques de l'exercice et d'un régime alimentaire sain étaient déjà connus, mais aucune étude n'avait encore démontré l'efficacité des antidiabétiques.

**Plus de 3000 sujets**

Les investigateurs du DPPRG ont randomisé 3234 sujets non diabétiques, mais présentant des glycémies élevées à jeun et après la prise de glucose. Un premier groupe a reçu un placebo, un deuxième 850 mg de metformine (Glucophage®) deux fois par jour et un troisième a suivi un programme d'intervention axé sur le mode de vie. Les objectifs proposés aux membres de ce dernier groupe : perdre au moins 7 % de leur poids et faire au moins 150 minutes d'activité physique par semaine. Les sujets de l'étude, qui étaient âgés en moyenne de 51 ans, avaient un indice de masse corporel moyen de 34 kg/m<sup>2</sup>. Presque la moitié d'entre eux appartenaient à des groupes ethniques.

Les résultats obtenus sont intéressants. Au bout de trois ans, l'incidence cumulative du diabète était estimée à :

- ⊗ 28,9 % dans le groupe témoin ;
- ⊗ 21,7 % parmi ceux qui prenaient de la metformine ;
- ⊗ 14,4 % chez les participants au programme d'intervention.

9. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformine. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 393-403.

Les résultats étaient similaires chez les femmes et les hommes, et ne différaient pas au sein des diverses minorités.

**Interventions axées sur le mode de vie**

Que s'est-il passé tout au long de

la recherche ? Pendant la première année, la glycémie à jeun des sujets des deux groupes expérimentaux a diminué, alors que celle du groupe témoin s'est accrue (voir la *figure*). Mais par la suite, les valeurs des trois groupes se sont mises à grimper en parallèle.



**DES NOUVELLES QUI FONT CHAUD AU CŒUR**

Une étude récente de la Harvard School of Public Health n'a révélé aucune relation significative entre la consommation d'œufs et les maladies cardiovasculaires chez des sujets en santé. De plus, aucune différence n'a été observée entre les sujets qui consommaient moins d'un œuf par semaine et ceux qui en consommaient plus d'un par jour. Il ne s'agit là que d'un rapport parmi plusieurs études récentes\* indiquant que les œufs et l'apport en cholestérol alimentaire ne sont liés ni au taux élevé de cholestérol plasmique ni à l'incidence de coronaropathie.

**AVEZ-VOUS PARLÉ D'ŒUFS À VOS PATIENTS RÉCEMMENT ?**

\* Hu et coll. *JAMA* 1999; 281:1387-1394, *N Engl J Med* 1997; 337:1491-1499, *BMJ* 1996; 313:84-90, *J Clin Epidemiol* 1996; 49:211-216.

OFFICE CANADIEN DE L'ÉTUDE DU MARCHÉ DES ŒUFS  
CANADIAN EGG MARKETING AGENCY

[www.œufcanada.ca](http://www.œufcanada.ca)

Les interventions axées sur le mode de vie restent les mesures les plus efficaces. Leur effet apparaissait entre autres sur le taux d'hémoglobine glycosylée et sur le nombre de sujets ayant obtenu des résultats normaux au test d'hyperglycémie provoquée.

Mais quelle proportion des participants au programme y ont vraiment adhéré ? À la 24<sup>e</sup> semaine, la moitié des sujets de ce groupe avaient perdu au moins 7 % de leur poids, 74 % d'entre eux effectuaient un minimum de et 150 minutes d'activité physique par semaine. Ces pourcentages ont cependant décliné avec le temps.

### **La metformine, une nouvelle solution**

Le recours à la metformine constitue une option inédite pour lutter contre l'apparition du diabète. « Les études antérieures n'avaient pas montré l'efficacité des antidiabétiques pour prévenir la maladie, peut-être à cause de la petite taille de leur échantillon et du manque de données sur l'observance du schéma posologique prescrit. Dans notre étude, au contraire, la metformine s'est révélée efficace, même si elle l'a moins été que les interventions sur le mode de vie », expliquent les auteurs. La metformine s'est cependant avérée moins active chez certains patients : les sujets dont l'indice de masse corporelle était moins élevé et les personnes dont la glycémie à jeun était plus basse.

Faire reculer l'incidence du diabète ne sera pas facile. Quel travail cela exigera-t-il ? « Pour prévenir un cas de diabète durant une période de trois ans, 6,9 personnes devront participer à un programme d'intervention axé sur le mode de vie, ou 13,9 devront recevoir de la metformine », ont calculé les auteurs.

Environ 10 millions de personnes aux États-Unis ressembleraient aux participants de l'étude, tant sur le plan de l'âge, que de l'indice de masse corporelle et de la glycémie. Ce groupe de candidats potentiels pourrait donc bénéficier des interventions étudiées. Mais même s'ils les adoptent, la bataille ne sera pas encore gagnée. « En fin de compte, ces interventions seront

bénéfiques dans la mesure où elles permettront de maintenir la glycémie en deçà du seuil diagnostique du diabète et dans la mesure où le maintien d'une glycémie plus basse entraînera une amélioration clinique à long terme. » ❧

## **Antibiothérapie**

### **légère hausse de la résistance bactérienne**

La résistance de certaines bactéries, après avoir décliné pendant plusieurs années, affiche une légère augmentation. Ainsi, au Canada, le taux de *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline est maintenant de 14,8 %, alors qu'il était de 12,5 % il y a un an, avertit le Réseau canadien de surveillance bactérienne. Au Québec, la situation est pire. Le taux est dorénavant de 22 %, après avoir été de 18 % l'an dernier.

Mais pour se consoler, il suffit de se comparer. Le taux de *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline a grimpé à 41 % aux États-Unis, et atteint un sommet de 80 % à Hong-Kong et en Afrique du Sud.

Le travail de sensibilisation effectué auprès du public canadien commence par ailleurs à être fructueux. Un sondage réalisé pour le Programme national d'information sur les antibiotiques révèle que 63 % des Canadiens affirment être moins portés à demander une ordonnance à leur médecin pour un rhume ou une grippe. Mais du travail reste encore à faire : 30 % croient toujours que les antibiotiques sont utiles pour traiter ces infections virales. Au Québec, seulement 47 % des répondants n'étaient pas tentés de demander une ordonnance pour ces affections.

Des progrès apparaissent également dans les cabinets de médecins. Selon le sondage, seulement 53 % des Canadiens affirmaient avoir reçu une ordonnance d'antibiotiques au cours des trois dernières années, alors qu'ils étaient 61 %

Suite page 170 >>>

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Avant de recevoir ZOCOR® (simvastatine), le patient devait être soumis à un régime alimentaire équivalant au moins à la phase 1 du régime de l'American Heart Association (AHA) qu'il devra poursuivre pendant le traitement médicamenteux. Un régime hypocalorique et un programme d'exercices peuvent également être instaurés si l'on juge ces mesures nécessaires.

Chez la plupart des patients, la posologie recommandée est de 10 à 40 mg par jour. La posologie maximale est de 80 mg par jour, dose qui peut être requise par une minorité de patients chez qui les doses plus faibles ne permettent pas d'atteindre les valeurs cibles recommandées dans les lignes de conduite canadiennes sur le cholestérol et les lignes directrices de NCEP.

### Maladie coronarienne

Les patients atteints de maladie coronarienne et d'hypercholestérolémie primitive peuvent recevoir une dose initiale de 20 mg par jour, prise en une seule fois, dans la soirée. Le réglage de la posologie, s'il est nécessaire, devrait être réalisé à intervalles d'au moins 4 semaines; la posologie ne doit pas excéder 80 mg par jour, administrés en une seule fois, dans la soirée.

### Hyperlipidémie

La dose initiale habituelle est de 10 mg par jour, prise en une seule fois, dans la soirée. Les patients atteints d'hypercholestérolémie légère ou modérée peuvent recevoir une dose initiale de 5 mg de ZOCOR®. Le réglage de la posologie, s'il est nécessaire, devrait être réalisé conformément aux directives ci-dessus (voir Maladie coronarienne sous POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

**On doit procéder périodiquement à une évaluation du taux de cholestérol et envisager la possibilité de réduire la posologie de ZOCOR® si les concentrations de cholestérol atteignent des valeurs inférieures aux valeurs cibles recommandées dans le deuxième rapport du NCEP (U.S. National Cholesterol Education Program) (voir BIBLIOGRAPHIE dans la MONOGRAPHIE).**

### Traitement concomitant

Voir Association avec d'autres régulateurs du métabolisme lipidique à la rubrique Interactions médicamenteuses.

Lorsque les patients prennent de la cyclosporine, des fibrates ou de la niacine en association avec ZOCOR®, la posologie maximale recommandée de ZOCOR® est de 10 mg par jour (voir Myopathie causée par une interaction médicamenteuse sous MISE EN GARDE).

### COMPOSITION

ZOCOR® (comprimés de simvastatine, marque de Merck Frosst) pour l'administration orale renferme 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg de simvastatine ainsi que les ingrédients non médicamenteux suivants :

acide ascorbique	hydroxypropylcellulose
acide citrique	lactose
amide pépéifié	méthylcellulose
butylhydroxytoluène	sébanite de magnésium
cellulose microcristalline	sauc
dioxyde de titane	

Les comprimés ZOCOR® à 5 mg, à 10 mg et à 20 mg contiennent de l'oxyde ferrique jaune. Les comprimés ZOCOR® à 10 mg, à 20 mg, à 40 mg et à 80 mg contiennent ce plus de l'oxyde ferrique rouge.

### STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

ZOCOR® doit être conservé à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

### PRÉSENTATION

Le comprimé ZOCOR® à 5 mg est de couleur blanc, en forme de bouclier, enrobé par film, estampillé 726 d'un côté et 2 de l'autre. Paquette de 30.

Le comprimé ZOCOR® à 10 mg est de couleur pêche, en forme de bouclier, enrobé par film, estampillé 735 d'un côté et 2 de l'autre. Paquette de 30 et flacon en polyéthylène de haute densité de 500.

Le comprimé ZOCOR® à 20 mg est de couleur rose, en forme de bouclier, enrobé par film, estampillé 740 d'un côté et 2 de l'autre. Paquette de 30 et flacon en polyéthylène de haute densité de 100.

Le comprimé ZOCOR® à 40 mg est de couleur rouge brique, en forme de bouclier, enrobé par film, estampillé 749 d'un côté et 2 de l'autre. Paquette de 30.

Le comprimé ZOCOR® à 80 mg est de couleur rouge brique, en forme de capsule, enrobé par film, estampillé 543 d'un côté et 80 de l'autre. Paquette de 30.

### MONOGRAPHIE FOURNIE SUR DEMANDE

(603-b,10,00)

### Références

- Fodor, J.B. et coll., « Recommendations for the management and treatment of dyslipidemia: Report of the working group on hypercholesterolemia and other dyslipidemias », *Can Med Assoc J.* 162(10), 2000, p. 1441-1447.
- Données consignées aux dossiers de Merck Frosst Canada & Cie, monographie de ZOCOR®, 1996.
- Données consignées aux dossiers de Merck Frosst Canada & Cie, Experience Report, 19 juillet 2000, validées par IMS le 8 novembre 2001.

34250263, 34250264

Membre



Découvrir toujours plus.  
Vivre toujours mieux.

MERCK FROSST CANADA & CIE  
C.P. 1005, POINTE-CLAIRE  
DORVAL (QUÉBEC) H9R 4P8

## « « « Suite de la page 138

dans le sondage de 2000. Au Québec, uniquement 46 % de la population en a eu une ces trois dernières années. ❧

## Santé cardiovasculaire moins de consultations pour les maladies cardiaques et plus pour les facteurs de risque

« La santé cardiovasculaire des Canadiens montre peut-être des signes d'amélioration », espère IMS Health. Ses statistiques indiquent que le nombre de consultations concernant l'athérosclérose coronarienne a diminué de 12 %, et celles portant sur l'insuffisance cardiaque de 18 % entre 1996 et 2001. En ce qui concerne les visites pour l'angine, leur nombre n'a augmenté que de 7 %.

Autre signe encourageant, le nombre total des consultations pour deux des principaux facteurs de risque des maladies cardiaques, l'hypertension et l'hypercholestérolémie, a grandement augmenté au cours des six dernières années. Ainsi, de 1996 à 2001, le nombre de consultations dans une clinique au cours desquelles un médecin a décelé un taux de cholestérol trop élevé a presque doublé pour les personnes de 41 ans et plus.

Il semblerait que les hommes soient les principaux bénéficiaires de l'augmentation du nombre de

consultations pour les facteurs de risque. Le nombre de leurs visites au sujet de l'hypercholestérolémie ou de l'hypertension a augmenté de 60 % au cours des six dernières années, alors qu'il ne s'est accru que de 35 % chez les femmes. Les médecins, de leur côté, ont recommandé en 2001 un médicament dans 80 % des consultations pour hypertension artérielle et dans 70 % de celles relatives à l'hypercholestérolémie. ❧

## Cliniques du deuil Revue Prisme, n° 36



La mort et le deuil au cœur de l'enfance. Un sujet difficile qu'aborde la revue *Prisme*. Le numéro s'ouvre sur deux textes portant sur les dessins d'enfants, un outil thérapeutique utile pour permettre aux jeunes d'exprimer leur douleur. « Parfois la nature ou l'intensité des sentiments qui les

Suite page 173 >>>

Chez des femmes adultes qui ont reçu un traitement séquentiel (i.v. – oral) par ZITHROMAX au cours d'essais cliniques sur les infections génitales hautes, les effets indésirables les plus fréquents (> 1 %) ont été de nature digestive. La diarrhée (8,5 %) et les nausées (6,6 %) ont été les plus fréquentes, suivies de la vaginite (2,8 %), des douleurs abdominales (1,9 %), de l'anorexie (1,9 %), des éruptions cutanées et du prurit (1,9 %). Au cours des mêmes essais, quand l'azithromycine a été administrée en concomitance avec du métronidazole, une proportion plus élevée de femmes ont subi les effets indésirables suivants : nausées (10,3 %), douleurs abdominales (3,7 %), vomissements (2,8 %) et enfin, réaction au point d'injection, stomatite, étourdissements ou dyspnée (1,9 % chacun). Les effets indésirables suivants sont apparus à une fréquence de 1 % ou moins :

- Appareil digestif : dyspepsie, flatulence, mucosite, muguet et gastrite
- Système nerveux : céphalée et somnolence
- Allergies : bronchospasmes
- Organes sensoriels : dysgueusie

#### ANOMALIES DES RÉSULTATS D'ANALYSE

##### Traitement par la voie orale

##### Chez l'adulte

Au cours des essais cliniques, on a rapporté les anomalies notables suivantes (liées ou non au traitement) :

Fréquence de 1 à 2 % : hausse du taux sérique de créatine phosphokinase, de la kaliémie, des taux sériques d'ALAT (SGPT), de  $\gamma$ -GT et d'ASAT (SGOT).  
Fréquence inférieure à 1 % : leucopénie, neutropénie, diminution du nombre de plaquettes, hausse du taux sérique de phosphatase alcaline, de la bilirubinémie, du taux d'azote uréique sanguin, de la créatininémie, de la glycémie, du taux sérique de LDH et de la phosphatémie.  
Le suivi des patients a révélé que les anomalies mises en évidence par les épreuves de laboratoire étaient réversibles.

Au cours d'essais cliniques où on a administré des doses multiples à plus de 3000 sujets, trois d'entre eux ont abandonné le traitement en raison d'anomalies des enzymes hépatiques liées au traitement et un quatrième, à cause d'une anomalie de la fonction rénale.

#### POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

##### Traitement

##### Chez l'adulte

**COMPRIMÉS** : Les comprimés ZITHROMAX peuvent être administrés avec ou sans nourriture.

Pour les infections de la peau et de ses annexes ainsi que les infections des voies respiratoires supérieures et inférieures : La posologie recommandée de ZITHROMAX pour le traitement des malades âgés de 16 ans ou plus est de 500 mg en une seule prise le 1<sup>er</sup> jour, suivie de 250 mg, une fois par jour, du 2<sup>e</sup> au 5<sup>e</sup> jour, soit une dose totale de 1,5 gramme.

On n'a décelé aucune variation importante de la pharmacocinétique de l'azithromycine dans le sang, chez les patients atteints d'une dysfonction hépatique légère ou modérée, comparativement à ceux dont la fonction hépatique était normale. Par ailleurs, l'élimination de l'azithromycine par la voie urinaire semble augmenter chez ces patients. Il n'est donc pas nécessaire de régler la posologie chez les patients souffrant d'une dysfonction hépatique légère ou modérée. Néanmoins, le foie étant la principale voie d'élimination de l'azithromycine, la prudence s'impose lorsqu'il s'agit de prescrire ZITHROMAX à des malades souffrant d'une hépatopathie grave.

##### VOIE INTRAVEINEUSE

##### CHEZ L'ADULTE

Cas de pneumonie extra-hospitalière nécessitant un traitement initial par la voie intraveineuse

On recommande une perfusion i.v. quotidienne unique de 500 mg durant 2 jours au moins, suivie d'un traitement par la voie orale à raison de 500 mg par jour pour une durée totale du traitement de 7 à 10 jours.

##### PRÉSENTATION

**COMPRIMÉS à 250 mg** : Chaque comprimé ZITHROMAX pelliculé de couleur rose, ayant plus ou moins la forme d'une capsule, gravé « Pfizer » sur l'une des faces et rainuré sur l'autre face, contient 250 mg d'azithromycine sous forme de dihydrate d'azithromycine. Le médicament est présenté en flacons de plastique blanc (polyéthylène de haute densité) renfermant 30 ou 100 comprimés, ou en plaquettes alvéolées de six comprimés pour un seul traitement (Z-PAK).

Veuillez consulter la monographie pour obtenir de plus amples renseignements sur l'innocuité et la mise en garde.

† Licence accordée par Pflva

ZITHROMAX figure dans l'annexe F de la Loi des aliments et drogues.

##### Références (L.V.R.I.)

1. Monographie de ZITHROMAX\*, Pfizer Canada Inc., février 2000.



New pictures, le rôle

©2000  
Pfizer Canada Inc.  
Kirkland (Québec)  
H9J 2M5

no.1.LRT1.10/99  
\*M.C. de Pfizer Products Inc.  
Pfizer Canada Inc., licencié

### ◀◀◀ Suite de la page 170

habitent ne les incitent pas à parler », indiquent deux des auteurs. Les adolescents sont eux aussi fragiles. « Il semble bien que l'adolescence est la période la plus délicate pour vivre un deuil d'un être proche », révèle le psychiatre Michel Hanus.

Dans ce numéro, divers professionnels décrivent leur expérience et font part de leurs réflexions. Psychologue à l'Hôpital Sainte-Justine, **M<sup>me</sup> Suzanne Douesnard**, par exemple, relate le combat mené contre le silence et l'isolement dans lesquels étaient tenus à la fois les jeunes patients qui allaient mourir, leur famille et les intervenants.

Mais les médecins, de leur côté, reçoivent-ils une formation qui leur permette d'aider de manière humaine les patients au seuil de la mort ? Le **D<sup>r</sup> Stephen Liben**, qui jette un regard critique sur la situation, estime que plusieurs étudiants en médecine plein d'empathie au début de leurs études, la perdent au cours de leur formation. Il souligne l'importance d'un programme permettant au futur médecin de réfléchir sur son rôle de soignant, sur ses réactions émotionnelles et sur son attitude devant des patients difficiles. ☼

Les Éditions de l'Hôpital Sainte-Justine, Montréal, 2001, 200 pages, 20 \$.

Échographies

173

## Bibliographies (suite)

### ***Le Grand Livre du bébé prématuré***

### ***Du choc de la naissance à l'arrivée du bébé à la maison***

*par Sylvie Louis,  
avec la collaboration de Gaëlle Trébaol  
et d'Annie Veilleux*

« Les ondes de choc d'une naissance prématurée s'étendent souvent sur des semaines, des mois, voire des

Suite page 175 >>>

enzymatique connu, il y a donc lieu de considérer l'administration de faibles doses. **Anticoagulants** - Chez un nombre limité de sujets épileptiques prenant des anticoagulants à long terme, carbamazépine à raison de 600-800 mg/jour, n = 6; phénytoïne à raison de 350-400 mg/jour, n = 6; valproate sodique à raison de 200-2500 mg/jour, n = 6, l'administration concomitante de PARXL<sup>®</sup> (50 mg/jour pendant 10 jours) n'a eu aucun effet significatif sur les concentrations plasmatiques de ces anticoagulants. Chez des volontaires sains, la coadministration de carbamazépine et de phénytoïne n'est traitée par une diminution des taux plasmatiques de carbamazépine et par une fréquence accrue de manifestations indésirables. Cependant, aucune adaptation nielle de la posologie de PARXL<sup>®</sup> n'est jugée nécessaire quand le médicament doit être administré avec un inducteur enzymatique connu (i.e., carbamazépine, phénytoïne, valproate sodique). Toute adaptation posologique ultérieure sera faite en fonction de l'effet clinique. L'administration concomitante de PARXL<sup>®</sup> avec des anticoagulants peut augmenter la fréquence de manifestations indésirables. **Alcool** - L'emploi concomitant de PARXL<sup>®</sup> et d'alcool n'a pas été étudié et n'est pas recommandé. On devrait conseiller aux patients d'éviter l'alcool lorsqu'ils prennent PARXL<sup>®</sup>. Le **typhanoïde** peut être métabolisé en sérotonine. À l'instar d'autres inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, PARXL<sup>®</sup> administré en association avec du typhanoïde peut entraîner des effets indésirables, en particulier des céphalées, des nausées, de la sudation et des étourdissements, ainsi que le syndrome sérotoninergique (voir Manifestations signalées après la commercialisation sous EFFETS INDÉSIRABLES). Par conséquent, on ne recommande pas l'administration concomitante de PARXL<sup>®</sup> et de typhanoïde. L'administration continue de 100 mg de phénotalol ou pendant 14 jours a diminué la biodisponibilité d'une seule dose de 30 mg de paroxétine chez certains sujets. En moyenne, l'AUC et la T<sub>1/2</sub> de PARXL<sup>®</sup> ont diminué de 25 % et de 30 % respectivement, par rapport à PARXL<sup>®</sup> administré seul. On n'a pas étudié l'effet de PARXL<sup>®</sup> sur la pharmacocinétique du phénotalol. Aucune modification de la posologie nielle de PARXL<sup>®</sup> n'est jugée nécessaire lorsque ce médicament est administré en association avec du phénotalol. Il convient de se guider sur l'effet clinique pour évaluer si une modification ultérieure s'impose. **Anticholinergiques** - Il a été signalé que PARXL<sup>®</sup> augmentait considérablement la biodisponibilité de la procyclidine. Les concentrations plasmatiques de procyclidine (5 mg par jour) à l'état d'équilibre ont augmenté d'environ 40 % avec l'administration concomitante de 30 mg de paroxétine jusqu'à l'état d'équilibre. Si on observe des effets anticholinergiques, il faut réduire la dose de procyclidine. **Médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques** - La paroxétine est fortement liée aux protéines plasmatiques. Par conséquent, l'administration de PARXL<sup>®</sup> à un patient qui prend un autre médicament fortement lié aux protéines peut faire augmenter la fraction libre de l'autre médicament, ce qui pourrait causer des manifestations indésirables. De même, des effets indésirables pourraient résulter du déplacement de la paroxétine par d'autres médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques. Dans une étude chez des sujets épileptiques stabilisés par le lithium, on n'a observé aucune interaction pharmacocinétique entre la paroxétine et le lithium. L'expérience étant toutefois restreinte chez de tels patients, l'administration concomitante de ces deux médicaments est à entreprendre avec prudence. Une étude à doses multiples sur l'interaction de PARXL<sup>®</sup> et du diazépam n'a révélé aucune modification de la pharmacocinétique de PARXL<sup>®</sup> justifiant une modification de sa dose chez les patients prenant ces deux médicaments en même temps. On n'a pas évalué les effets de PARXL<sup>®</sup> sur la pharmacocinétique de diazépam. **Sérotoninergiques** - Après la commercialisation de ce produit, on a signalé de rares cas où les patients ont manifesté une baisse, une hypertension et une acidocétose suivant la prise d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (SSRI) et du serotoninergique, un agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>. Si l'administration concomitante de serotoninergique et d'un SSRI (tel que la fluoxétine, la fluoxamine, la paroxétine ou la sertraline) est justifiée sur le plan clinique, il est conseillé de surveiller le patient adéquatement. Il faut aussi considérer la possibilité de ces interactions si ce produit d'autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> en association avec un SSRI. **Thyrophylène** - On a signalé des cas d'élévation des concentrations de thyrophylène lors du traitement par PARXL<sup>®</sup>. Bien que cette interaction n'ait pas fait l'objet d'étude en double aveugle et de façon contrôlée, on recommande de surveiller les taux de thyrophylène lors de l'administration concomitante de ces deux médicaments.

**EFFETS INDÉSIRABLES : Manifestations indésirables fréquentes** : Les manifestations indésirables les plus souvent associées à l'emploi de PARXL<sup>®</sup> (paroxétine) lors d'essais cliniques et non observées avec une fréquence équivalente chez les témoins traités par placebo sont les suivantes : nausées, somnolence, sudation, tremblements, asthénie, étourdissements, sécheresse de la bouche, insomnie, constipation, diarrhée, diminution de l'appétit et troubles sexuels chez l'homme. **Manifestations indésirables menant à l'arrêt du traitement** : Vingt et un pour cent des quelque 4 000 patients traités par PARXL<sup>®</sup> dans l'ensemble des essais cliniques sur la dépression ont abandonné le traitement à cause de manifestations indésirables. Dans les études sur le trouble obsessionnel-compulsif, le trouble panique, la phobie sociale et l'anxiété généralisée, 11,8 % (64/542), 8,4 % (44/493), 16,1 % (84/522) et 10,7 % (78/735) des sujets traités par PARXL<sup>®</sup> ont abandonné le traitement respectivement, à cause de manifestations indésirables. Les manifestations les plus fréquentes (signalées par au moins 1 % des sujets) qui ont mené à l'arrêt du traitement incluent : asthénie, céphalées, nausées, somnolence, insomnie, agitation, tremblements, étourdissements, constipation, impuissance, éjaculation anormale et sudation. **Effets indésirables observés à l'arrêt du traitement** : Certains patients peuvent éprouver des symptômes physiques, comme des étourdissements ou une sensation de tête légère, des troubles gastro-intestinaux, des céphalées, de l'agitation ou de la nervosité, et des troubles du sommeil, suivant l'arrêt du traitement par la paroxétine. Ces manifestations sont généralement légères et passagères. **Rapports de manifestations indésirables** : Au cours des essais cliniques, 4 126 sujets ont reçu des doses multiples de PARXL<sup>®</sup> pour la dépression, 542 pour le TOC, 489 pour le trouble panique, 522 pour la phobie sociale et 735 pour l'anxiété généralisée. Les investigateurs ont noté les manifestations indésirables associées à ce traitement en apart successif à une terminologie descriptive de leur choix. Il est, par conséquent, impossible de donner une estimation claire de la proportion de sujets ayant eu de telles manifestations sans d'abord les grouper par types similaires dans un nombre limité (c'est-à-dire réduit) de catégories de manifestations uniformisées.

**Le tableau 3** énumère les manifestations indésirables survenues avec une fréquence d'au moins 1 % dans les essais de courte durée (3 semaines), à doses variables (20-50 mg/jour), contrôlés par placebo, sur la dépression. Il y a eu aussi une étude à doses fixes, contrôlée par placebo, à laquelle 480 sujets ont participé. **Le tableau 4** énumère les manifestations indésirables qui se sont produites à une fréquence de 2 % ou plus chez les sujets traités par PARXL<sup>®</sup> qui ont été traités à des doses de 12 semaines sur le TOC contrôlé par placebo, la posologie variant entre 20 et 60 mg par jour, soit pris part à des études de 10 à 12 semaines sur le trouble panique contrôlé par placebo, la posologie variant de 18 à 60 mg par jour, soit participé à des essais de 12 semaines sur la phobie sociale, contrôlé par placebo, la posologie variant de 20 à 30 mg par jour, ou encore qui ont pris part à des études de 8 semaines sur l'anxiété généralisée, contrôlé par placebo, où la posologie variant de 19 à 50 mg/jour. Le prescripteur doit être conscient du fait que ces chiffres ne peuvent prédire la fréquence des effets secondaires en pratique médicale

curante, les caractéristiques des patients et d'autres facteurs étant différents de ceux des essais cliniques. On ne peut pas plus comparer les fréquences indiquées avec les chiffres obtenus dans d'autres études cliniques avec des traitements, des modalités d'emploi et des investigateurs différents. Les fréquences indiquées peuvent toutefois fournir certaines indications au prescripteur pour estimer la contribution relative du médicament et des facteurs non médicamenteux à la fréquence des effets secondaires dans la population étudiée. Les manifestations indésirables sont classées selon une terminologie fondée sur le dictionnaire COSTART pour ce qui est des essais sur la dépression et sur l'ADECS (dictionnaire COSTART modifié) en ce qui concerne les essais sur le TOC et le trouble panique. (Voir tableaux 3 et 4).

**POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Généralités** : Le patient doit prendre PARXL<sup>®</sup> une fois par jour, le matin, avec ou sans aliments, en avalant le comprimé entier et non en le mâchant. **Ajustements posologiques** - Selon les paramètres pharmacocinétiques, les taux plasmatiques de paroxétine atteignent l'état d'équilibre en 7 à 14 jours. La posologie sera donc augmentée par paliers de 10 mg à intervalles de 1 à 2 semaines au selon le jugement du clinicien. **Traitement d'entretien** - Pendant un traitement de longue durée, quelle que soit l'indication, la dose doit être maintenue au seuil d'efficacité le plus bas. **Arrêt du traitement** - Comme c'est le cas avec d'autres antidépresseurs, certains patients peuvent éprouver des symptômes physiques liés à l'arrêt du traitement par PARXL<sup>®</sup>. Bien qu'on ignore si l'abandon graduel du traitement réduirait ou prévendrait ces symptômes, on recommande d'envisager une diminution graduelle de la posologie au moment de l'arrêt du traitement. (Voir -Effets indésirables observés à l'arrêt du traitement- sous Effets indésirables.) **DÉPRESSION : Posologie usuelle pour adultes** - On doit commencer l'administration de PARXL<sup>®</sup> (paroxétine) à raison de 20 mg par jour. Pour la plupart des patients, cette dose de 20 mg constitue aussi la dose optimale. L'effet thérapeutique peut ne se manifester que le troisième ou le quatrième semaine de traitement. **Éventail des doses** - L'augmentation graduelle de la posologie jusqu'à 40 mg par jour peut être envisagée pour les patients qui ne répondent pas suffisamment à celle de 20 mg par jour. La dose quotidienne maximale recommandée est de 30 mg par jour. **TROUBLE OBSESSIF-COMPULSIF : Posologie usuelle pour adultes** - On doit commencer l'administration de PARXL<sup>®</sup> (paroxétine) à raison de 20 mg par jour. La dose recommandée de PARXL<sup>®</sup> pour le traitement du TOC est de 40 mg par jour. **Éventail des doses** - L'augmentation graduelle de la posologie peut être envisagée pour les patients qui ne répondent pas suffisamment à celle de 40 mg par jour. La dose quotidienne maximale recommandée est de 60 mg par jour. **TROUBLE PANIQUE : Posologie usuelle pour adultes** - On recommande de commencer l'administration de PARXL<sup>®</sup> (paroxétine) à raison de 10 mg par jour dans le traitement du trouble panique. La dose recommandée de PARXL<sup>®</sup> pour le traitement du trouble panique est de 40 mg par jour. **Éventail des doses** - L'augmentation graduelle de la posologie peut être envisagée pour les patients qui ne répondent pas suffisamment à celle de 40 mg par jour. La dose quotidienne maximale recommandée est de 60 mg. **PHOBIE SOCIALE : Posologie usuelle pour adultes** - La posologie initiale recommandée est de 20 mg par jour. Aucun rapport ne se manifeste que le troisième ou le quatrième semaine de traitement. **Éventail des doses** - L'augmentation graduelle de la posologie, soit par paliers de 10 mg, peut être envisagée pour les patients qui ne répondent pas suffisamment à celle de 20 mg par jour. La dose quotidienne maximale est de 50 mg. **ANXIÉTÉ GÉNÉRALISÉE : Posologie usuelle pour adultes** - La posologie initiale recommandée est de 20 mg par jour. **Éventail des doses** - L'augmentation graduelle de la posologie, soit par paliers de 10 mg, peut être envisagée pour les patients qui ne répondent pas suffisamment à celle de 20 mg par jour. La dose quotidienne maximale est de 50 mg. **Populations spéciales : Pour toutes les indications : Gériatrie** - La dose initiale recommandée pour les patients âgés ou affaiblis est de 10 mg par jour. On peut ensuite, s'il y a lieu, augmenter la posologie jusqu'à un maximum de 40 mg par jour. **Pédiatrie** - L'emploi de PARXL<sup>®</sup> n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans, l'efficacité et l'innocuité du produit n'étant pas établies dans cette population. **Insuffisance rénale ou hépatique** - La prudence est de rigueur avec l'emploi de PARXL<sup>®</sup> chez les insuffisants rénaux ou hépatiques. Dans les cas d'insuffisance rénale ou hépatique cliniquement importante, la dose initiale recommandée est de 10 mg par jour (voir sous Précautions). Ne pas dépasser la dose maximale de 40 mg. **PRÉSENTATION** : PARXL<sup>®</sup> (paroxétine) se présente sous forme de comprimés pelliculés, de forme bicarbone ovale, contenant du chlorhydrate de paroxétine équivalent à 10 mg (comprimés jaunes), à 20 mg (comprimés roses) ou à 30 mg (comprimés bleus) de paroxétine base libre. Les comprimés portent le nom du produit gravé sur une face et leur dosage sur l'autre face. Les comprimés à 20 mg sont sécables.

Le produit est offert en : - boîtes de 30 comprimés à 10 mg  
- boîtes de 30, 60, 90 ou 180 comprimés à 20 mg  
- boîtes de 6 plaquettes-calendriers de 30 comprimés à 20 mg  
- boîtes de 30 ou 100 comprimés à 30 mg

Renseignements thérapeutiques complets offerts aux professionnels de la santé sur demande.

GlaxoSmithKline Inc., 7333 Mississauga Road, Mississauga (Ontario) L5N 6L4

PARXL<sup>®</sup> est une marque déposée, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.

**Références**

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed., Text Revision, American Psychiatric Association, Washington DC, 2000.
2. Van Ameringen M et coll. Relationship of social phobia with other psychiatric illness. *J Affective Disorders* 1991;21:59-66.
3. Rasmussen SA, Eisen JL. The epidemiology and differential diagnosis of Obsessive Compulsive Disorder. *J Clin Psychiatry* 1982;53(suppl 1):74-93.
4. Ballenger JC et coll. Consensus statement on Social Anxiety Disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry* 1992;53(suppl 1):74-86.
5. Joffe RT, Linnit AJ. *Comprendre la dépression* - Guide explicatif des symptômes, des causes et du traitement de la dépression. Hamilton (ON); Empowering Press; 1998. p. 15, 66-69.
6. Monographie de PARXL<sup>®</sup> (HCl de paroxétine) GlaxoSmithKline Inc., 2001. 7. IMS Canada : données caractéristiques Compscript, MAF octobre 2001.

◀◀◀ Suite de la page 173



Échographies

années », avertit l'auteure, qui a elle-même connu la difficile expérience de mettre au monde un enfant avant terme.

Dans un livre enrichi de nombreux témoignages, M<sup>me</sup> Sylvie Louis explique aux parents d'enfants prématurés l'univers médical dans lequel ils se retrouvent plongés. Elle décrit les conséquences de l'immaturation des organes de ces tout petits bébés, les divers problèmes qu'ils sont susceptibles de connaître, les examens qu'ils peuvent avoir à passer et les traitements offerts.

Les parents se retrouvent également envahis par un tourbillon d'émotions. Culpabilité, peur, impuissance, sentiment d'incompétence. Et puis, il y a la lancinante question : mon bébé sera-t-il normal ? L'auteure donne aux parents des statistiques réalistes et leur indique plusieurs stratégies pour mieux faire face à la situation.

Et comment faire quand le bébé arrive enfin à la maison ? Le moment est à la fois heureux et

175

Suite page 177 ▶▶▶

TABLÉAU 3. Ensemble des manifestations indésirables apparues pendant le traitement chez  $\geq 5\%$  des patientes traitées par FemHRT

APPAREIL OU SYSTÈME/ Manifestation indésirable	Pourcentage de patientes		
	Placebo N = 247	FemHRT 0,5/2,5 N = 244	FemHRT 1/5 N = 256
<b>CORPS ENTIER</b>	40,1	38,5	39,5
Céphalées	14,8	12,2	18,2
Mal de dos	5,3	5,3	4,7
Infection virale	7,7	8,6	7,8
<b>APPAREIL DIGESTIF</b>	24,4	30,5	33,0
Nausées et/ou vomissements	5,5	5,3	7,4
Douleurs abdominales	4,5	10,2	8,7
Dyspepsie	2,8	5,3	3,1
Diarrhée	5,8	5,7	5,9
<b>APPAREIL LOCOMOTEUR</b>	21,7	20,3	20,4
Arthralgie	6,8	2,9	5,8
Myalgie	8,5	8,6	7,8
<b>FONCTION PSYCHO-BIOLGIQUE</b>	6,3	7,9	14,1
Nervosité	1,6	1,6	5,4
Dépression	5,6	3,7	5,8
<b>APPAREIL RESPIRATOIRE</b>	37,2	33,9	35,6
Rhinite	15,4	12,7	15,1
Sinuzite	9,7	9,4	8,7
<b>VOIES UROGÉNITALES</b>	25,0	31,6	48,8
Douleurs menstruelles	5,3	8,0	8,1
Infection urinaire	3,2	3,7	6,3
Vaginite	4,8	4,5	5,4

Voies uro-génitales : qu'on ne signale pas les associations ostéoprotectives et général : **Appareil digestif** : nausées, vomissements, gêne abdominale (crampes, tension, distension), ballonnement, troubles intestinaux, insuffisance hépatique, diarrée chronique. **Voies uro-génitales** : métrorragies, mictions fréquentes, changements de l'écoulement menstruel, dysménorrhée, démangeaisons au pénis, vagrises, éjaculation, dysurie, hypertonie de l'endométrium, syndrome de type périmétral, irradiation d'une endométriose, cystite, modifications de l'écoulement et de la quantité de sécrétions vaginales. **Œil** : vision, qui peut persister après l'arrêt du médicament, érythème polymorphe, érythème noueux, éruption hémorragique, perte de cheveux, hépatite, acuité. **Système endocrinien** : gonflement et sensibilité des seins, réversion de la glycémie, diminution de la tolérance au glucose, rétention sodique. **Système cardiovasculaire-hématologique** : palpitations, angoisses de thrombose, troubles thrombo-emboliques, embolisme des artères, réversion de la tension artérielle (voir filles en garde et Précautions), thrombose coronaire, anévrisme anormal aux artères de coagulation (voir Épreuves de laboratoire sous Précautions). **Système nerveux central** : aggravation des épisodes de migraine, céphalées, dépression mentale, nervosité, ballonnement, fatigue, instabilité, légers troubles oculaires (p. ex. thrombose rétinienne, œdème optique). **Œil** : troubles visuels, accentuation de la courbure de la cornée, intolerance aux lentilles contact, lésions neuro-oculaires (voir Système nerveux central ci-dessus). **Diète** : changements d'appétit, changements du goût, constipation, œdème, changement de la libido, appétit possible de diabète métabolique, et temps des diabètes aux autres non liés à une infection thrombotique. **Obusivement** peagées, dans de trois à six semaines. **Si les symptômes de réactions indésirables persistent, le protocole de l'immunothérapie subcutanée doit être réévalué.**

**SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**  
**SYMPTÔMES** : On signale de nombreux cas d'ingestion par de jeunes enfants de fortes doses de produits ostéoprotectifs et de contraceptifs oraux contenant un œstrogène et ils n'ont pas révélé d'effets nocifs après ingestion. Un surdosage de l'œstrogène peut causer des nausées, une gêne au sein, une érection hyaline, un ballonnement ou un saignement vaginal chez les femmes. Les signes ostéoprotectifs du surdosage du progestatif (absence de menstruation) sont une hémorragie, de la fatigue, de l'acuité et de l'insolation.  
**Traitement** : En cas de surdosage ou d'ingestion accidentelle par des enfants, le médecin doit observer le patient de près et lui appliquer un traitement symptomatique s'il le juge nécessaire.

**POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**  
Le traitement par FemHRT (acétate de norethindrone et éthinylestradiol) consiste en un seul comprimé à prendre une fois par jour, sans tenir compte des repas.

**1. Traitement des symptômes vasomoteurs** : Administrez FemHRT 1/5 une fois par jour pour traiter les symptômes vasomoteurs modérés à intenses liés à la ménopause. Reconnaissez les patientes de trois à six mois après le début de l'administration pour évaluer l'effet du traitement.  
**2. Traitement symptomatique de l'ostéoporose et vasculaire liée à la ménopause** : Administrez FemHRT 1/5 une fois par jour pour le traitement de l'ostéoporose et vasculaire liée à la ménopause. Reconnaissez les patientes de trois à six mois après le début de l'administration pour évaluer l'effet du traitement.  
**3. Prévention de l'ostéoporose** : Administrez FemHRT 1/5 une fois par jour pour prévenir l'ostéoporose postménopausique (voir ÉGÉES CI-DESSUS). Effectuez la dernière prise de comprimés à l'heure habituelle du traitement. Les patientes ayant subi une fracture de la hanche ou de la colonne vertébrale doivent être surveillées à la recherche de signes de cancer de l'endométrium ainsi que d'examen diagnostique pour évaluer la possibilité de tumeur maligne dans le cas de saignement vaginal persistant ou récurrent. Le médecin doit examiner les patientes à la recherche d'anomalies mammaires au moins une fois par an ou plus souvent en présence de tout symptôme.

**INFORMATION PHARMACEUTIQUE**

**Substance médicamenteuse**  
**Acétate de norethindrone**



Dénomination chimique : (13a)-13-éthynyl-10,13-époxy-4-oxo-4,10,13,14-tétrahydro-2H-pyrido[1,2-b]pyridine-2,6-dione

Description : solide blanc, cristallin, point de fusion 140-142°C, insoluble dans l'eau, soluble dans l'acétone, l'éthanol, le chloroforme, le dichlorométhane, le tétrahydrofur, le diméthylsulfoxyde, le diméthylformamide, le diméthylacétate, le diméthyltartrate, le diméthyltartrate de sodium, le diméthyltartrate de potassium, le diméthyltartrate d'ammonium, le diméthyltartrate de calcium, le diméthyltartrate de magnésium, le diméthyltartrate de zinc, le diméthyltartrate de baryum, le diméthyltartrate de strontium, le diméthyltartrate de lithium, le diméthyltartrate de sodium, le diméthyltartrate de potassium, le diméthyltartrate d'ammonium, le diméthyltartrate de calcium, le diméthyltartrate de magnésium, le diméthyltartrate de zinc, le diméthyltartrate de baryum, le diméthyltartrate de strontium, le diméthyltartrate de lithium.

**Composition des comprimés** : Chaque comprimé contient de l'acétate de norethindrone et de l'éthinylestradiol. Il contient aussi du stéarate de calcium, du monohydrate de lactose, de la cellulose microcristalline et de l'amidon de maïs.

**Stabilité et conservation** : À garder à une température ambiante contrôlée entre 20 et 25 °C.

**PRÉSENTATION ET DOSAGES**

FemHRT 1/5 se présente en comprimés blancs en forme de D, marqués et ceux en forme de P sur une face et « 14 » sur l'autre, dans 10 mg d'acétate de norethindrone et 5 µg d'éthinylestradiol.

Requêtes déposées de 28 comprimés.

MONOGRAPHIE DÉTAILLÉE FOURNIE SUR DEMANDE AUX MÉDECINS ET AUX PHARMACIENS.

**PARKE-DAVIS**  
Une division de Warner-Lambert

\*MC Warner-Lambert Co.,  
Parke-Davis Div.  
Warner-Lambert Canada Inc., sous licence  
Scarborough, ON M1S 2M0

Member  
R&D  
CCFP

« « « Suite de la page 175

angoissant. Le bébé aura une période d'adaptation. Le livre indique comment faire face à ses pleurs, l'aider à dormir et le stimuler. ☺

Les Éditions de l'Hôpital Sainte-Justine, Le Magazine Enfants Québec, Montréal, 2001, 366 pages, 44,95 \$.

**Chutes et personnes âgées**

Les chutes restent la principale cause d'hospitalisation pour blessure, révèle l'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS). Au Canada, en 1999-2000, 197 002 personnes ont été admises à l'hôpital à la suite de blessures. Plus de la moitié (54,4 %) avaient fait une chute. Au deuxième rang venaient les victimes de collision avec un véhicule automobile (15,1 %), et ensuite celles qui avaient reçu des blessures intentionnelles dues à des voies de fait, à un suicide, à un homicide ou à une automutilation (6,2 %).

Les chutes sont un important problème de santé publique, surtout chez les gens âgés. Dans ce groupe, elles causent 85 % de toutes les blessures entraînant une hospitalisation. Cependant, la plupart pourraient être évitées. « La prévention des blessures permettrait non seulement d'alléger le fardeau économique qu'elles imposent au système de soins, mais aussi de réduire la douleur et la souffrance qui y sont associées », explique M. Greg Webster, gestionnaire des Registres cliniques de l'ICIS.

Les personnes âgées hospitalisées

à cause de blessures ont tendance à demeurer plus longtemps à l'hôpital, soit 16,5 jours en moyenne, comparativement à la moyenne de 9,4 jours pour tous les groupes d'âge. « Cela signifie que le nombre de jours-lit par année attribuables aux blessures augmentera à mesure que la population vieillit, à moins de mettre en œuvre des stratégies efficaces de prévention », analyse M. Webster.

L'âge moyen des patients admis à l'hôpital en raison de blessures augmente d'ailleurs. En 1995-1996, l'âge moyen était de 47 ans, alors qu'il était de 50 ans en 1999-2000. La durée moyenne du séjour à l'hôpital a toutefois diminué légèrement, passant de 9,9 à 9,4 jours durant la même période. ☺

177  
**Communiqué**  
**Lignes directrices pour la recherche sur les cellules souches**

**Instituts de recherche en santé du Canada**

Le Dr Alan Bernstein, président des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), a rendu publiques des lignes directrices concernant le financement de la recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines.

En vertu de ces lignes directrices, la recherche sur les cellules souches

Suite page 180 » » »

Échographies

jamais à la metformine que lorsqu'il a été employé seul ou avec une sulfanylurée. Dans l'ensemble, ces manifestations étaient généralement légères à modérées et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement dans la majorité des cas. Dans des études à double insu où ce a administré Avandia<sup>®</sup> à des patients pendant un an ou plus, de graves cas de cardiopathie ischémique ont été signalés chez 1,3 % des patients sous Avandia<sup>®</sup> comparativement à 0,5 % de ceux sous placebo, 0,8 % des sujets sous sulfanylurés et 1,8 % de ceux sous metformine. Lors des essais cliniques, on a observé des cas de gain pondéral lié à la dose actuel chez les patients sous Avandia<sup>®</sup> seulement que chez ceux sous Avandia<sup>®</sup> en association avec d'autres agents hypoglycémiants (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et PRÉCAUTIONS). Dans les études de 26 semaines à double insu, des cas d'œdème ont été signalés plus souvent dans les groupes recevant Avandia<sup>®</sup> en association avec l'insuline (insuline, 5,4 %; Avandia<sup>®</sup> en association avec l'insuline, 14,7 %). On a signalé des cas d'apparition ou d'aggravation d'insuffisance cardiaque congestive à une fréquence de 1 % pour l'insulinothérapie seule, puis de 2 % et de 3 % pour l'association insuline-Avandiar<sup>®</sup> avec les doses de 4 mg et de 8 mg d'Avandia<sup>®</sup> respectivement (voir MISES EN GARDE). Dans la période écoulée depuis la commercialisation d'Avandia<sup>®</sup>, des manifestations indésirables possiblement liées à l'expansion volémique (p.ex., insuffisance cardiaque congestive, œdème pulmonaire et épanchements pleuraux) ont été signalés.

**Anomalies des paramètres de laboratoire** Paramètres hématologiques : De faibles réductions au niveau des paramètres hématologiques ont été plus fréquentes avec Avandia<sup>®</sup> qu'avec le placebo. Une leucopénie a été observée chez 0,4 % des sujets prenant Avandia<sup>®</sup> comparativement à 0,2 % des sujets recevant le placebo, à 0,6 % des sujets sous sulfanylurés et à 0 % avec la metformine. Des réductions relèvent peut-être de l'augmentation du volume plasmatique consécutive au traitement par Avandia<sup>®</sup>. La baisse moyenne du taux d'hémoglobine a avoisiné 10 à 12 g/L, tandis que la réduction de l'hématocrite a été de 0,60 à 0,04. L'aptitude : De légères modifications des taux de lipides sériques ont été notées à la suite du traitement par Avandia<sup>®</sup> (voir Pharmacodynamie et effets cliniques). **Transaminases sériques** : Dans des études cliniques menées auprès de 4598 patients traités par Avandia<sup>®</sup> (malade de rosiglitazone), ce qui représente environ 3900 années-patients d'exposition, aucun signe d'hépatotoxicité ni d'élévation du taux d'ALT d'origine médicamenteuse n'a été relevé. Dans les essais contrôlés (qui comprenaient des sujets dont le taux d'ALT/AST était jusqu'à 2,5 fois plus élevé que la limite supérieure de la gamme de référence au moment de leur admission), 0,2 % des patients traités par Avandia<sup>®</sup> affichaient une hausse réversible du taux d'ALT dépassant le triple de la limite supérieure de la gamme de référence (placebo 0,2 %; metformine 0,9 %; sulfanylurés 0,3%). Une hyperbilirubinémie a été notée chez 0,3% des patients recevant Avandia<sup>®</sup> comparativement à 0,9 % des sujets recevant le placebo. Dans l'ensemble, les valeurs moyennes d'ALT, d'AST, de phosphatase alcaline et de bilirubine ont diminué avec le temps chez les sujets traités par Avandia<sup>®</sup> (voir PRÉCAUTIONS, Hépatopathie). Dans le programme d'essais cliniques, y compris les études ouvertes au long cours, le taux pour 100 années-patients d'exposition d'une élévation de plus du triple de la limite supérieure de la normale était de 0,35 chez les patients traités par Avandia<sup>®</sup>, de 0,59 chez ceux sous placebo et de 0,78 chez les sujets recevant les médicaments de référence. Dans les essais cliniques pré-hépatologie, il n'y a eu aucun cas de réactions médicamenteuses idiosyncrasiques aboutissant à une insuffisance hépatique. Dans la période écoulée depuis la mise en marché d'Avandia<sup>®</sup> (malade de rosiglitazone), des cas d'hépatite et d'élévation des enzymes hépatiques d'au moins le triple de la limite supérieure de la normale ont été signalés (voir PRÉCAUTIONS, Hépatopathie).

**POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**  
Le traitement antidiabétique doit être adapté à chaque patient.  
**Monothérapie** :

La dose initiale habituelle d'Avandia<sup>®</sup> est de 4 mg par jour, en une prise ou en deux prises fractionnées. Si la réponse, mesurée d'après la baisse de la glycémie à jeun, n'est pas satisfaisante après 8 à 12 semaines de traitement, on pourra porter la dose à 8 mg par jour, en une ou deux prises. **Traitement d'association avec la metformine** : La dose initiale habituelle d'Avandia<sup>®</sup> en association avec la metformine est de 4 mg par jour, en une prise ou en deux prises fractionnées. On pourra porter la dose d'Avandia<sup>®</sup> à 8 mg par jour après 8 à 12 semaines de traitement si la réduction de la glycémie à jeun n'est pas suffisante. **Traitement d'association avec une sulfanylurée** : En association avec une sulfanylurée, la dose initiale recommandée d'Avandia<sup>®</sup> est de 4 mg en une prise ou en deux prises fractionnées. Comme l'incidence de l'hypoglycémie est plutôt faible quand on emploie Avandia<sup>®</sup> à 4 mg par jour en association avec une sulfanylurée, les patients chez qui Avandia<sup>®</sup> à 4 mg par jour en association avec une sulfanylurée ne maîtrise pas adéquatement le diabète pourraient bénéficier d'une hausse prudente de la dose d'Avandia<sup>®</sup> à 8 mg par jour. On peut augmenter la dose après 8 à 12 semaines de traitement si la baisse de la glycémie à jeun n'est pas satisfaisante. Si les patients signalent une hypoglycémie, il faudra réduire la dose de la sulfanylurée. Avandia<sup>®</sup> peut être administré soit le matin (posologie unique) ou le matin et le soir (posologie biquotidienne). Avandia<sup>®</sup> se prend avec ou sans aliments. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées et les insuffisants rénaux. Le traitement par Avandia<sup>®</sup> ne doit pas être instauré si le patient affiche des signes cliniques d'hépatopathie évolutive ou une hausse des transaminases sériques (ALT > 2,5 fois la limite supérieure de la normale au début du traitement) (voir PRÉCAUTIONS, Hépatopathie).

**SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**  
Il existe peu de données sur le surdosage chez l'humain. Dans des études cliniques réunissant des volontaires, Avandia<sup>®</sup> (malade de rosiglitazone) a été administré à des doses orales uniques atteignant 20 mg et a été bien toléré. Advenant un surdosage, la conduite à tenir serait d'instaurer un traitement de soutien en fonction de l'état clinique du patient.

**RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**  
**SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE**  
Nom commercial : Avandia<sup>®</sup>  
Désignation commune : Malade de rosiglitazone  
Nom chimique :  
(e)-5-[[4-[2-(méthyl-2-pyridinylamino)éthoxy]phényl]méthyl]-2,4-thiazolidinedione, (Z)-2-butenedioate (1:1)

**Famille développée**  
**Formule moléculaire** :  
C17H19N3O5S2C6H4O  
**Poids moléculaire** : 473,52 (1057,44 base libre)  
**Aspect physique** : Solide, blanc à blanc cassé  
**Solubilité** : Facilement soluble dans l'éthanol et une solution aqueuse tamponnée avec un pH de 2,3; la solubilité diminue de façon inversement proportionnelle au pH à la gamme physiologique.  
**pH** : Le pH d'une solution saturée de malate de rosiglitazone est 3,3 dans l'eau et 3,4 dans une solution saline à 0,9 %.  
**pKa** : pKa1=6,1; pKa2=6,8  
**Coefficient de partage** : Le coefficient de partage du malate de rosiglitazone, déterminé par la méthode d'agitation avec un tampon phosphate ayant un pH de 6,5 est le suivant : n-octanol/eau : 194 (logD = +2,29); cyclohexane/eau : 0,32 (logD = -0,49).  
**Point de fusion** : Entre 122 et 123° C

**Composition** : Les comprimés d'Avandia<sup>®</sup> (malade de rosiglitazone) contiennent une quantité de malade de rosiglitazone équivalent à 2, 4 ou 8 mg de rosiglitazone. Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycolate d'ammonium sodique, hydroxypropylméthylcellulose, monohydrate de lactose, polyéthylène glycol 3000, nitrate de magnésium et triacétine, ainsi que l'un ou plusieurs des ingrédients suivants : oxyde de fer rouge et jaune synthétiques et talc.

**STABILITÉ ET ENTREPOSAGE**  
Conserver à une température ambiante contrôlée de 15 à 30° C.

**PRÉSENTATION**  
**Comprimés** : Chaque comprimé pelliculé pentagonal Titab<sup>®</sup> renferme de la rosiglitazone sous forme de malade aux teintes suivantes : 2 mg – comprimé rose, gravé 58 sur une face et 2 sur l'autre; 4 mg – comprimé orange, gravé 58 sur une face et 4 sur l'autre; 8 mg – brun rouge, gravé 58 sur une face et 8 sur l'autre.  
Comprimés à 2 mg : facettes de 60  
Comprimés à 4 mg : facettes de 100 et plaquettes alvéolaires de 7  
Comprimés à 8 mg : facettes de 60

 **GlaxoSmithKline**  
7333, Mississauga Road North  
Mississauga (Ontario)  
L5N 6L4  
AVANDIA<sup>®</sup> est un marque déposé,  
utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.  
Monographie du produit  
fournie sur demande.  
  
Date de révision :  
Le 19 octobre 2001

◀◀◀ Suite de la page 180

pourra dorénavant être financée dans les conditions suivantes :

- lorsqu'on utilise des lignées de cellules souches embryonnaires humaines déjà existantes ;
- lorsqu'on utilise les embryons créés à des fins de procréation qui ne sont plus nécessaires ;
- lorsque les personnes pour qui les embryons ont été créés donnent leur consentement libre et éclairé ; et,
- lorsque la création des embryons ne donne lieu à aucune transaction commerciale.

La recherche où des cellules souches provenant de tissu foetal ou des cellules souches adultes sont utilisées serait financée dans des conditions particulières.

En vertu de ces lignes directrices, le financement des types suivants de recherche sera interdit :

- la recherche menant au clonage humain ainsi qu'au clonage reproductif et thérapeutique ;
- la recherche nécessitant la création d'embryons strictement à des fins de recherche ; et,
- la recherche combinant des cellules souches non humaines avec un embryon ou un foetus humain et des cellules souches humaines avec un embryon ou un foetus non humain.

« La recherche sur les cellules souches offre un potentiel énorme pour améliorer la santé humaine, selon le D<sup>r</sup> Bernstein. Les lignes directrices des IRSC pour les chercheurs canadiens assurent un délicat équilibre entre le désir de favoriser l'avancement de la recherche dans cet important

spéciale d'urgence n'est nécessaire, puisque cette fonction revient normale en quelques jours et peut être évaluée par la mesure de la cortisolémie. Cependant, la prise prolongée de doses supérieures à la posologie recommandée peut amener une certaine suppression surrénalienne. La surveillance de la réserve surrénalienne peut alors être indiquée. Si il y a eu sautage de la réserve surrénalienne, le traitement à l'aide d'ADVAIR® peut se poursuivre à une dose suffisante pour maîtriser l'asthme.

### POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

**ADVAIR®** (salmétérol et propionate de fluticasone) ne doit pas être utilisé dans le traitement des symptômes aigus. Il est essentiel d'en informer le patient et de lui prescrire un  $\beta_2$ -agoniste à courte durée d'action pour le soulagement de ces symptômes. Le patient doit cesser d'utiliser un médicament s'il constate que son bronchodilatateur à courte durée d'action est moins efficace ou s'il doit l'utiliser plus souvent. Une aggravation soudaine des symptômes peut nécessiter une dose plus élevée de corticostéroïdes, l'administration devant se faire sous surveillance médicale.

Un traitement continu par ADVAIR®, administré deux fois par jour, procure une bronchodilatation qui dure 24 heures, et peut remplacer l'administration régulière d'un bronchodilatateur à courte durée d'action (4 heures) administré par voie orale ou par inhalation (par exemple, salbutamol). Les  $\beta_2$ -agonistes à courte durée d'action ne doivent servir qu'au soulagement des symptômes aigus de l'asthme (voir la section PRÉCAUTIONS).

On doit réévaluer régulièrement l'état du patient afin de s'assurer que la concentration d'ADVAIR® prescrite est toujours optimale; celle-ci ne doit d'ailleurs être modifiée qu'après consultation médicale. On doit avoir recours à la plus faible dose de propionate de fluticasone permettant d'assurer une bonne maîtrise de l'asthme.

On doit aviser le patient que pour tirer pleinement parti du traitement, il doit prendre régulièrement ADVAIR®, que des symptômes soient présents ou non. En général, pour contribuer à prévenir la caudose, il faut se rincer la bouche et se gargariser avec de l'eau après chaque inhalation. Le nettoyage des prototypes dentaires a le même effet.

ADVAIR® ne doit être administré qu'par inhalation orale.

#### POSOLOGIE RECOMMANDÉE - ADVAIR® DISKUS®

**Adultes et adolescents de 12 ans et plus :** ADVAIR® 100 DISKUS® (50 µg de salmétérol et 100 µg de propionate de fluticasone) - Une inhalation 2 fois par jour, au

ADVAIR® 250 DISKUS® (50 µg de salmétérol et 250 µg de propionate de fluticasone) - Une inhalation 2 fois par jour, au

ADVAIR® 500 DISKUS® (50 µg de salmétérol et 500 µg de propionate de fluticasone) - Une inhalation 2 fois par jour.

**Enfants (4 à 11 ans) :** ADVAIR® 100 DISKUS® (50 µg de salmétérol et 100 µg de propionate de fluticasone) - Une inhalation deux fois par jour.

À l'heure actuelle, on ne dispose pas d'assez de données cliniques pour recommander l'emploi d'ADVAIR® DISKUS® chez les enfants de moins de 4 ans.

#### POSOLOGIE RECOMMANDÉE - ADVAIR® en aérosol pour inhalation

**Adultes et adolescents de 12 ans et plus :** ADVAIR® 50 en aérosol pour inhalation (25 µg de salmétérol et 50 µg de propionate de fluticasone) - Deux inhalations 2 fois par jour, au

ADVAIR® 125 en aérosol pour inhalation (25 µg de salmétérol et 125 µg de propionate de fluticasone) - Deux inhalations 2 fois par jour, au

ADVAIR® 250 en aérosol pour inhalation (25 µg de salmétérol et 250 µg de propionate de fluticasone) - Deux inhalations 2 fois par jour.

À l'heure actuelle, on ne dispose pas d'assez de données cliniques pour recommander l'emploi d'ADVAIR® en aérosol pour inhalation chez les enfants de moins de 12 ans.

**Personnes âgées et insuffisants rénaux :** Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients âgés, par ailleurs en bonne santé, ni chez les insuffisants rénaux (voir la rubrique Interactions médicamenteuses de la section PRÉCAUTIONS). Le salmétérol étant éliminé principalement par métabolisme hépatique, on doit l'administrer avec prudence chez les patients atteints d'une affection hépatique.

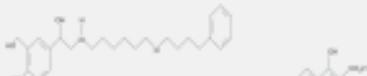
### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Principe actif

Dénomination commerciale : xaléval de salmétérol

Dénomination chimique : 4-hydroxy- $\alpha$ [[1]-4-(phénylbutoxy)théylamino]-méthyl]-1,3-benzoxindiméthanol, 1-hydroxy-2-naphtholate

#### Formule chimique :



Formule moléculaire :  $C_{25}H_{37}NO_4 \cdot C_{11}H_{19}O_2$

Poids moléculaire : 600,8

Description : Poudre cristalline blanche ou blanc cassé, dont le point de fusion est d'environ 123°C

Solubilité : Dans l'eau - 0,07 mg/mL (à pH=8)  
Dans de la solution saline - 0,08 mg/mL (0,5% p/v)  
Dans le méthanol - 40 mg/mL  
Dans l'éthanol - 7 mg/mL  
Dans le chloroforme - 3 mg/mL  
Dans l'isopropanol - 2 mg/mL

pKa et pH : Le salmétérol est amphotère. C'est pourquoi il est partiellement ionisé dans l'eau sur toute l'échelle de pH. Cependant, étant donné que les espèces ionisées sont faiblement solubles, il n'a pas été possible de déterminer avec précision les deux constantes de macrodissociation par titrage potentiométrique. Le pKa apparent correspondant à la dissociation du groupement phénol (déterminé par spectrophotométrie dans l'ultraviolet) est de 9,3. Les quatre microconstantes se situent entre 8,9 et 9,7.

Le pH d'une solution aqueuse saturée de xaléval de salmétérol (0,07 mg/mL) est d'environ 8.

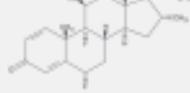
Coefficient de partage : Le coefficient de partage entre le n-octanol et l'eau varie en fonction du pH; il a été déterminé par C.L.H.P. log P = 3,2 à pH 9,2 log P = 2,0 à pH 7,4 log P = 0,6 à pH 4,8

#### Principe actif

Dénomination commerciale : propionate de fluticasone

Dénomination chimique : 9-fluorométhyl 6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ -méthyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrostane-1,4-diol-17 $\beta$ -carboxylate

#### Formule chimique :



Formule moléculaire :  $C_{27}H_{37}F_7O_5$

Poids moléculaire : 600,6

#### 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 salmétérol et 100, 250 ou 500 µg de propionate de fluticasone par inhalation. La préparation contient également du lactose.

ADVAIR® en aérosol pour inhalation comporte une suspension de salmétérol et de propionate de fluticasone dans le gaz propulseur HFA-134a (1,1,1,2-tetrafluoroéthane). Il ne contient aucun excipient. Chaque actionnement de la valve doseuse permet de libérer une dose de 25 µg de salmétérol et une dose de 50, 125 ou 250 µg de propionate de fluticasone.

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

#### Stabilité et recommandations d'entreposage

ADVAIR® DISKUS® - Ne pas conserver ADVAIR® DISKUS® à plus de 30 °C. Garder ce médicament dans son emballage scellé.

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

Contenu sous pression. Le contenant peut exploser s'il est chauffé. Ne pas le mettre près de l'eau chaude ni près d'un radiateur, d'un grille-pain 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 60 coques. Chaque coque contient 50 microgrammes (µg) de salmétérol (sous forme de sel de xaléval) et 100, 250 ou 500 µg de propionate de fluticasone comme principes actifs. Elle renferme également du lactose comme véhicule.

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/dépoussiéreur d'actionnement manuelle. Un capuchon attaché par une courroie protège l'ambouche buccale entre les utilisations. ADVAIR® en aérosol pour inhalation se présente sous forme des deux associations suivantes : ADVAIR® 125 (25 µg de salmétérol et 125 µg de propionate de fluticasone) et ADVAIR® 250 (25 µg de salmétérol et 250 µg de propionate de fluticasone). Offert en formats de 120 doses.

Monographie du produit fournie sur demande.

Révisé en décembre 2001



"ADVAIR®" est une marque de commerce, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc. DISKUS® est une marque déposée, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc. L'apparence, la saveur la couleur, la forme et la taille, du dispositif d'inhalation DISKUS® est une marque de commerce, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.

## Index des annonceurs

Renseignements thérapeutiques

<b>ABBOTT</b>		
Biaxin .....	33	
Meridia .....	56-57	142-144
<b>ASTRAZENECA</b>		
Atacand .....	60	158-159
Nexium .....	16, 20-23	154-155
Symbicort .....	25-27	156-157
<b>AVENTIS PHARMA INC.</b>		
Actonel .....	58	108-110
<b>BERLEX CANADA INC.</b>		
Cimara .....	111	171
Mirena .....	95	166-167
<b>BIOVAIL</b>		
.....	126	
<b>BRISTOL-MYERS SQUIBB CANADA INC.</b>		
Tequin .....	40	122-124
<b>FONDS D'INVESTISSEMENT FMOQ</b>		
Fonds FMOQ .....	184	
<b>FOURNIER PHARMA INC.</b>		
Lipidil .....	86	145
<b>FUJISAWA CANADA INC.</b>		
Protopic .....	10	152-153
<b>GLAXOSMITHKLINE</b>		
Asthme .....	13	
Advair .....	14-15	181-183
Avandia .....	29, 38	178-180
Paxil .....	18	174-175
Serevent .....	96	150-151
<b>JANSSEN-ORTHO INC.</b>		
Ditropan .....	72	120
<b>LES PRODUCTEURS LAITIERS DU CANADA</b>		
.....	93	
<b>MERCK FROSST CANADA &amp; CIE</b>		
Cozaar .....	couv. IV	162-165
Zocor .....	78	168-170
<b>OFFICE CANADIEN DE COMMERCIALISATION DES ŒUFS</b>		
.....	31, 137	
<b>ORGANON</b>		
Marvelon .....	couv. III	
<b>PFIZER CANADA INC.</b>		
Aricept .....	77	139
FemHRT .....	4	176-177
Lipitor .....	6	140-141
Viagra .....	8-9, 50	160-161
Zithromax .....	couv. II	172-173
<b>PHARMACIA CANADA</b>		
Celebrex .....	68-69	148-149
<b>SANTÉ CANADA</b>		
.....	71	
<b>SCHERING CANADA INC.</b>		
Nasonex .....	35, 37	102
<b>SOLVAY PHARMA INC.</b>		
Teveten .....	48	146-147
<b>UNILEVER</b>		
Slimfast .....	133	

◀◀◀ *Suite de la page 5*

domaine et la nécessité de tenir compte comme il se doit des questions éthiques inhérentes à cette recherche. »

Les IRSC établiront également un comité de surveillance de la recherche sur les cellules souches pour s'assurer que la recherche sur les cellules souches humaines qui peut être financée par l'organisme est examinée au niveau national et répond aux plus hautes normes éthiques et scientifiques. Le comité comprendra des membres du public en plus de spécialistes de la biologie des cellules souches, de la thérapeutique, de la médecine et des soins de santé, de l'éthique, du droit et des sciences sociales.

Les IRSC créeront en outre un registre national des lignées de cellules souches produites au Canada, et l'adhésion à ce registre deviendra une condition préalable à l'obtention de fonds des IRSC.

Les lignes directrices, qui entrent en vigueur immédiatement, font suite aux recommandations d'un groupe de travail spécial formé par les IRSC et présidé par Janet Rossant, du Samuel Lunenfeld Research Institute de l'hôpital Mount Sinai et de l'Université de Toronto. Le rapport du groupe, intitulé *Recherche sur les cellules souches pluripotentes humaines : Recommandations pour les recherches subventionnées par IRSC*, a été remis au conseil d'administration des IRSC. Le groupe de travail avait initialement publié des recommandations dans un document de travail en mars 2001 afin de connaître le point de vue du public.

La version électronique du rapport final du groupe de travail se trouve à [www.irsc.ca](http://www.irsc.ca). ☞