

par Emmanuèle Garnier

Aldactone et IECA

une association qui augmenterait les risques d'hyperkaliémie

La nouvelle a causé un choc. La spironolactone (Aldactone®), un médicament pourtant bien connu, a été associée à une augmentation du risque d'hyperkaliémie délétère chez les patients âgés traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)¹.

Le problème serait devenu particulièrement aigu après la parution de l'étude RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study). Publié en 1999, l'essai clinique démontrait que la spironolactone réduisait de 30 % le risque de décès sur une période de deux ans chez des patients souffrant d'une importante défaillance cardiaque.

Le Dr David Juurlink, de la University of Toronto, et ses collaborateurs ont découvert le phénomène en croisant les données sur les prescriptions de médicaments et les dossiers d'admission dans les hôpitaux de plus de 1,3 million de personnes de 66 ans et plus de l'Ontario. Les chercheurs ont



Photo : Sylvain Durocher/Institut de Cardiologie de Montréal.

Dr Anil Nigam

scruté en particulier les taux de prescription de spironolactone et d'hospitalisation pour hyperkaliémie avant et après la publication de RALES chez les patients prenant des IECA.

Les chiffres sont éloquentes. Après la publication des résultats de RALES, l'augmentation de la prescription d'Aldactone a été immédiate chez les personnes âgées récemment hospitalisées pour une insuffisance cardiaque et traitées par un IECA. Ainsi, leur taux de prescription, qui était de 34 pour 1000 sujets en 1994, atteignait

149 pour 1000 à la fin de 2001. Mais, parallèlement, leur taux d'hospitalisation pour hyperkaliémie est passé de 2,4 à 11,0 pour 1000, pendant cette même période. Et leur taux de décès attribuable à cet effet secondaire, lui, a fait un bond de 0,3 à 2,0 pour 1000 personnes. Les problèmes graves liés à l'hyperkaliémie se sont par ailleurs aussi multipliés

chez les sujets sous IECA qui n'avaient pas été hospitalisés pour une défaillance cardiaque.

« Notre analyse sous-estime probablement l'augmentation du taux de morbidité et de mortalité associé à l'hyperkaliémie après la publication de l'étude RALES », croient même le Dr Juurlink et ses collaborateurs. Ils calculent que pour 1000 prescriptions additionnelles de spironolactone dues à la publication des données de l'essai clinique, il y a eu 50 hospitalisations supplémentaires pour hyperkaliémie. En 2001, par exemple, l'Ontario aurait ainsi compté 560 hospitalisations

14

ÉCHOGRAPHIES CE MOIS-CI

Aldactone et IECA <i>une association qui augmenterait les risques d'hyperkaliémie</i>	14
Acné, hirsutisme et contraception <i>la réhabilitation de Diane-35</i>	16
Nouveaux antidépresseurs <i>risque de suicide accru ? que faire ?</i>	17
Mises en garde <i>Attention aux ISRS pendant la grossesse</i>	19
<i>Desyrel et les inhibiteurs ou les inducteurs du CYP 3A4</i>	19
Dermatologie <i>nouveau médicament topique contre la kératose actinique</i>	20
Infarctus du myocarde <i>pourquoi les patients ignorent les traitements</i>	156
Bibliographie <i>Histoire de Samba Palousa</i>	158
Troubles érectiles <i>les hommes consultent davantage</i>	158

excédentaires pour hyperkaliémie et 73 décès additionnels à l'hôpital par rapport aux taux attendus chez les patients âgés souffrant d'insuffisance cardiaque et traités avec des IECA.

Autopsie d'une dérive

Comment un effet secondaire tel que l'hyperkaliémie a-t-il pu surgir sans que l'alarme n'ait été sonnée auparavant ? Dans l'étude RALES, étrangement, seulement 2 % des patients traités par la spironolactone avaient été victimes de ce problème. Le paradoxe s'explique par le passage du monde des études cliniques à celui des cabinets de médecine.

L'étude RALES, comme tout essai clinique, constituait un univers où les conditions de traitement et de suivi étaient optimales. Dans la pratique réelle, « les médecins peuvent ne pas surveiller étroitement le taux de potassium des patients qui reçoivent de la spironolactone, négliger des facteurs initiaux qui prédisposent à l'hyperkaliémie (comme le diabète) et ne pas tenir compte des problèmes qui surviennent pendant le traitement (tels que le dysfonctionnement rénal). Ils peuvent prescrire de trop fortes doses de spironolactone ou d'autres médicaments qui contribuent à l'hyperkaliémie », avancent les auteurs de l'étude.

D'autres facteurs ont également pu jouer. Il est ainsi possible que certains patients aient accru leur apport en potassium, comme il est souvent recommandé avec la prise de certains diurétiques tels que le furosémide. En outre, à cause d'une extrapolation des conclusions de l'étude RALES, certains sujets qui ne présentaient pas de dysfonctionnement systolique du ventricule gauche, mais plutôt un dysfonctionnement diastolique ou un cœur pulmonaire, ont pu être traités par l'Aldactone.

En fait, l'apparition inopinée de l'hyperkaliémie tiendrait probablement à l'interaction entre la spironolactone et les IECA. Un effet qu'ont pu exacerber certains médicaments ou certaines maladies concomitantes. Mais ce danger ne guette pas forcément tous les malades prenant des IECA. « Nos résultats pourraient ne pas s'appliquer à des patients plus jeunes souffrant de défaillance

cardiaque, qui présentent moins de facteurs de risque d'hyperkaliémie que les patients plus âgés », estiment les chercheurs.

Un vieux médicament dont on ne se méfait plus

Cardiologue à la Clinique d'insuffisance cardiaque de l'Institut de Cardiologie de Montréal, le **D^r Anil Nigam** estime que l'étude du D^r Juurlink constitue une importante leçon pour la communauté médicale. « Elle nous montre les dangers d'extrapoler les conclusions d'une étude clinique à une population plus large. »

La dérive apparaît manifeste après coup dans le cas de l'Aldactone. « Les patients ontariens avaient en moyenne treize ans de plus que ceux de l'étude RALES, ils comptaient plus de femmes, des sujets plus vulnérables aux effets néfastes de la spironolactone ; ils n'étaient peut-être pas aussi malades que ceux de l'étude RALES, qui appartenaient aux classes fonctionnelles III et IV, selon la classification de la New York Heart Association », explique le spécialiste en cardiologie préventive.

Sur le plan pharmacologique, le traitement des cardiaques ontariens différait de celui des sujets de l'étude RALES. « La dose médiane de spironolactone qu'a notée le D^r Juurlink était de 25 mg après 1999, ce qui est plus élevé que de RALES. En outre, dans cet essai clinique, seulement 10 % des patients recevaient aussi des bêtabloquants, qui peuvent exacerber l'hyperkaliémie. En Ontario, le pourcentage des sujets qui prenaient des médicaments de cette classe est passé de 17 % avant la publication de l'étude à 42 % après. »

Les cliniciens ne se sont finalement pas méfiés d'une molécule qu'ils connaissaient bien. « L'utilisation de la spironolactone en conjonction avec d'autres médicaments dans les cas d'insuffisance cardiaque était cependant récente. S'il s'était agi d'une nouvelle molécule, je pense que les médecins auraient été plus attentifs et auraient davantage craint ses effets indésirables », pense le D^r Nigam. ❧

1. Juurlink DN, Mamdami MM, Lee DS et coll. Rates of hyperkalemia after publication of the randomized Aldactone evaluation study. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 543-51.

Acné, hirsutisme et contraception

la réhabilitation de Diane-35



D^r Robert Sabbah

Il semble maintenant clair que Diane[®]-35, l'association de cyprotérone et d'éthinylœstradiol (C-E), est réhabilitée. Une nouvelle analyse portant sur les mêmes données que celles de l'étude qui avait mis en cause l'innocuité du médicament, montre que le risque de thrombo-embolie veineuse n'est pas significativement plus élevé chez les utilisatrices de Diane-35 que chez les consommatrices d'autres contraceptifs oraux, lorsque

l'on tient compte des facteurs de confusion¹.

L'auteure principale de la nouvelle étude, la D^{re} Helen Seaman, a recouru à la *General Practice Research Database* (GPRD), la banque de données britannique qu'avaient employée les D^{rs} C. Vasilakis-Scaramozza et H. Jick pour réaliser l'analyse à l'origine de la controverse. Publiés sous forme de lettre dans le *Lancet*, leurs résultats indiquaient que le risque de thrombo-embolie veineuse des femmes prenant l'association C-E était presque quatre fois plus élevé que celui des patientes qui utilisaient des contraceptifs à base de lévonorgestrel².

« La principale faiblesse de l'étude du D^r Vasilakis réside dans le fait qu'il n'a pas tenu compte de la présence des femmes aux ovaires polykystiques, qui présentaient un risque de thrombo-embolie veineuse beaucoup plus grand. Elles ont été mises

sur le même pied que les sujets qui n'avaient pas ce problème », explique le D^r Robert Sabbah, chef du Service d'obstétrique-gynécologie de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal. Ces femmes, qui pouvaient souffrir d'acné et d'hirsutisme, avaient plus de chance de se retrouver dans le groupe prenant de la cyprotérone-éthinylœstradiol, médicament indiqué pour ces affections.

La D^{re} Seaman et ses collaborateurs ont donc effectué une analyse cas-témoins avec les 1128 victimes de thrombo-embolie veineuse de la cohorte de femmes de 15 à 39 ans de la GPRD et avec leur quelque 4500 témoins du même âge. Mais les chercheurs ont également étudié le sous-groupe des 59 participantes souffrant d'acné, d'hirsutisme ou du syndrome des ovaires polykystiques.

La C-E n'accroît pas le risque

L'analyse de la D^{re} Seaman révèle que le taux brut de thrombo-embolie veineuse chez les femmes qui prenaient de la C-E était presque le double de celui des sujets qui employaient les contraceptifs oraux combinés habituels. Mais, parallèlement, l'incidence des thrombo-embolies était de 1,84 fois plus élevée chez les patientes qui avaient des ovaires polykystiques que chez les autres femmes. D'autres facteurs entraient également en ligne de compte comme des antécédents de thrombose veineuse, le poids, etc.

L'effet de Diane-35 ? Les analyses de régression logistique montrent que le risque de thrombo-embolie veineuse associé à la C-E n'est pas significativement plus élevé que celui qui est lié aux contraceptifs oraux habituels chez les femmes de 16 à 39 ans*. Le recours à Diane-35 n'était pas non plus un facteur significatif dans le sous-groupe de femmes souffrant d'acné, d'hirsutisme ou du syndrome des ovaires polykystiques frappées d'une thrombo-embolie[†].

Ces résultats confirment entre autres ceux d'une étude faite au Danemark, pays où la cyprotérone-éthinylœstradiol est utilisée comme un contraceptif oral ordinaire et n'est pas réservée aux femmes souffrant d'acné ou d'hirsutisme. Le D^r Øjving Lidegaard,

1. Seaman HE, de Vries CS, Farmer RD. Venous thromboembolism associated with cyproterone acetate in combination with ethinylœstradiol (Dianette[®]): observational studies using the UK General Practice Research Database. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2004 ; 13 : 427-36.

2. Vasilakis-Scaramozza C, Jick H. Risk of venous thromboembolism with cyproterone or levonorgestrel contraceptives. *Lancet* 2001 ; 358 : 1427-9.

* Rapport de cotes (*odds ratio*) : 1,45. Intervalle de confiance à 95 % : 0,80-2,64.

† Rapport de cotes : 1,71. Intervalle de confiance à 95 % : 0,31-9,49.

qui a examiné les dossiers de 1,1 million de patientes, a conclu que le risque absolu des patientes qui prenaient des contraceptifs oraux habituels (3,4 pour 10 000 femmes-années) était similaire à celui des sujets qui recouraient au C-E (3,1 pour 10 000 femmes-années)³.

L'avis de Santé Canada

L'an dernier, forcé par Santé Canada, le fabricant du cyprotérone-éthinyloestradiol envoyait une lettre aux professionnels de la santé mentionnant que « les utilisatrices de DIANE®-35 semblent présenter un **risque élevé de thrombo-embolie veineuse** par rapport aux utilisatrices de contraceptifs oraux (CO) combinés, d'après certaines études publiées. » Quelques mois plus tôt, l'émission *Disclosure* de CBC avait d'ailleurs montré du doigt le médicament en se fondant sur l'étude du D^r Vasilakis.

« Cette mise en garde est non fondée et alarmiste, estime le D^r Sabbah. J'ai d'ailleurs envoyé une lettre à Santé Canada pour dire qu'il avait été prématuré de la faire avant d'avoir consulté les experts. La question aurait dû être étudiée un peu plus. »

La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC), pour sa part, est intervenue dans le débat. Son journal a publié plusieurs études sur le sujet. « À la SOGC, nous estimons que la réaction à la publication de l'analyse initiale des données de la *General Practice Research Database* d'Angleterre était trop forte. Nous pensons que les lignes directrices canadiennes actuelles devraient continuer à être suivies. Il est ainsi approprié d'employer Diane-35 pour une femme qui présente de l'acné ou de l'hirsutisme et qui a besoin d'une méthode de contraception », explique le D^r Robert Reid, professeur à la Queen's University, qui a revu les données controversées pour la SOGC.

La cyprotérone-éthinyloestradiol a une place importante dans le traitement de l'acné, souligne le spécialiste. « Les autres thérapies sont probablement plus risquées. L'isotrétinoïne, qui est associée à des anomalies fœtales, risque davantage d'entraîner des conséquences graves que Diane-35. » ❧

3. Lidegaard Ø. Absolute and attributable risk of venous thromboembolism in women on combined cyproterone acetate and ethinylestradiol. *J Obstet Gynaecol Can* 2003 ; 25 : 575-7.

Nouveaux antidépresseurs

risque de suicide accru ? que faire ?



Photo : Jean-François Lebel/Hôpital Louis-H. Lafontaine.

D^r Gérard Cournoyer

Les nouveaux antidépresseurs accroissent-ils vraiment le risque de comportement suicidaire au début du traitement ? Des données britanniques publiées dans le *Journal of the American Medical Association* (JAMA) indiquent, au contraire, que les utilisateurs de paroxétine (Paxil®) ou de fluoxétine (Prozac®) ne seraient pas plus menacés que ceux qui prennent de l'amitriptyline,

l'antidépresseur tricyclique de référence, ou de la dothiépine, le tricyclique le plus prescrit en Grande-Bretagne au moment de l'étude¹.

« Cette conclusion va à l'encontre de celle de tous les articles qui portent sur ce sujet », met en garde le D^r Gérard Cournoyer, psychiatre à l'Hôpital Louis-H. Lafontaine, à Montréal, et au Centre Hospitalier Régional de Lanaudière. Une revue de littérature récente montre, par exemple, que les patients sous inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine (ISRS) pourraient présenter jusqu'à 3,44 fois plus de tendances suicidaires que ceux qui prennent des antidépresseurs d'une autre classe ou qui ne reçoivent aucun traitement².

L'étude du JAMA, dirigée par le D^r Hershel Jick, de Boston, repose pourtant sur une imposante banque de données : la *UK General Practice Research Database*, qui compte au-delà de trois millions de patients et s'étale sur plus de dix ans. Le chercheur

1. Jick H, Kaye JA, Jick SS. Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. *JAMA* 2004 ; 292 : 338-43.

2. Haley D, Whitaker C. Antidepressants and suicide: risk-benefit conundrums. *J Psychiatry Neurosci* 2003 ; 28 : 331-7.

et ses deux collaborateurs y ont eu recours pour réaliser une étude cas-témoins qui comparait le risque de comportement suicidaire nouvellement diagnostiqué chez des utilisateurs de fluoxétine, de paroxétine et d'amitriptyline à celui des consommateurs de dothiépine.

L'analyse, qui portait sur 159 000 sujets, révèle qu'en comparaison de la dothiépine, les trois autres antidépresseurs étaient associés à un risque relatif d'émergence d'idées suicidaires ou de tentatives de suicide de :

- 0,83 pour l'amitriptyline (IC* : 0,61-1,13) ;
- 1,16 pour la fluoxétine (IC* : 0,90-1,50) ;
- 1,29 pour la paroxétine (IC* : 0,97-1,70).

Ces données sont corrigées pour tenir compte entre autres de l'âge, du sexe et de l'intervalle de temps entre la première prescription et le comportement suicidaire.

Trucs pour prévenir l'irréremédiable

En juin dernier, Santé Canada lançait un avertissement concernant les ISRS et d'autres nouveaux antidépresseurs, comme l'avait fait la Food and Drug Administration aux États-Unis en mars 2004 : « Les patients de tous âges qui prennent ces médicaments peuvent présenter des changements comportementaux et/ou émotifs pouvant être associés à un risque accru de poser des gestes autodestructeurs ou de faire du mal à autrui. »

Le D^r Cournoyer croit que cet effet est réel. « Au moins 5 % des patients tolèrent mal les ISRS. Ils les rendent anxieux, agités, en proie à des crises de panique, irritables, insomniaques, hostiles, impulsifs et sujets à l'akathisie. La dépersonnalisation et l'induction d'une hypomanie ou d'une manie, quoique rares, sont possibles. Ces réactions peuvent survenir à la première dose ou au cours des premières semaines de traitement. » Le patient interprète souvent ces effets comme une aggravation de sa maladie. La situation plonge certains dans le désespoir.

« Le meilleur moyen de contrer ce risque est de prévenir le patient qu'il peut ressentir des effets

secondaires les premiers jours. Il faut commencer par l'informer des réactions les plus communes : les nausées et les maux de tête. Ensuite, on lui parle des effets peu fréquents, mais difficiles à supporter et surtout nouveaux, émergeant avec le début du traitement et différents des symptômes éprouvés avec la pathologie de base. »

Le patient doit savoir quelles mesures adoptées si des changements comportementaux ou émotifs surviennent. S'il ne réussit pas à joindre son médecin, il peut cesser lui-même le traitement. Comme il n'en est qu'au début il ne risque pas de ressentir des symptômes de sevrage. Si l'inconfort devient insoutenable, il peut se rendre à l'urgence. « Il ne doit pas rester dans une situation intolérable. Il doit avoir des solutions à sa disposition. Il n'y a rien de pire que de se sentir impuissant », affirme le D^r Cournoyer.

Pour réduire les diverses réactions indésirables, le psychiatre conseille de commencer par prescrire la plus petite dose possible. Le patient peut débiter par la prise d'un demi-cachet. « S'il ne ressent pas de nausées ni de céphalées, il peut prendre un comprimé entier le lendemain. Si des effets secondaires plus rares émergent, le patient doit être informé de les signaler aussitôt que possible. »

Risque accru les premiers jours

L'étude du D^r Jick et de ses collègues chiffre, par ailleurs, un fait connu : l'accroissement du risque de comportement suicidaire au début du traitement antidépresseur. Entre le premier et le neuvième jour, ce risque est quatre fois plus élevé qu'il ne l'est après 90 jours. Entre le 10^e et le 29^e jour, il demeure élevé et est le triple de celui qui existe après trois mois. Entre le 30^e et le 89^e jour le danger est encore 1,5 fois plus important.

Ces résultats sont logiques pour le D^r Cournoyer, également professeur adjoint de clinique au Département de psychiatrie de l'Université de Montréal. « Les patients qui prennent encore des antidépresseurs après 90 jours sont ceux qui ont répondu au traitement et ils commencent à aller vraiment mieux. »

L'étude révèle par ailleurs qu'il pourrait ne pas

* Intervalle de confiance à 95 %.

y avoir de différence substantielle entre les effets des quatre médicaments étudiés chez les jeunes de 10 à 19 ans. Elle semble également indiquer que l'arrêt du traitement antidépresseur n'accroît pas le risque d'apparition d'un comportement suicidaire. ❧

Mises en garde

Attention aux ISRS pendant la grossesse

Les nouveau-nés dont la mère a été traitée pendant le troisième trimestre de la grossesse par un inhibiteur spécifique du recaptage de la sérotonine ou un autre antidépresseur récent peuvent présenter des complications à la naissance, avertit Santé Canada. Ces bébés pourraient avoir besoin d'être hospitalisés plus longtemps, de recevoir une aide à la respiration et d'être alimentés par une sonde.

Selon des rapports venant du Canada et d'ailleurs dans le monde, les enfants touchés pouvaient non seulement avoir de la difficulté à se nourrir ou à respirer, mais aussi faire des crises d'épilepsie, présenter une rigidité musculaire, être nerveux et pleurer constamment. Ces symptômes correspondent soit à un effet indésirable directement lié à l'antidépresseur, soit à un syndrome associé à l'arrêt de la prise du médicament.

Les antidépresseurs en cause sont :

- le bupropion (Wellbutrin® et Zyban®) ;
- le citalopram (Celexa®) ;
- la fluoxétine (Prozac®) ;
- la fluvoxamine (Luvox®) ;
- la mirtazapine (Remeron®) ;
- la paroxétine (Paxil®) ;
- la sertraline (Zoloft®) ;
- la venlafaxine (Effexor®).

Le clinicien qui traite une patiente dépressive enceinte doit donc évaluer avec elle les risques et les avantages des différents traitements pour elle et l'enfant. Il existe malheureusement peu de données sur la meilleure solution dans cette

situation. « Le médecin peut néanmoins réduire graduellement la dose médicamenteuse durant le troisième trimestre de la grossesse », suggère Santé Canada. On sait également que la fréquence des symptômes peut varier selon le médicament. Le bupropion et la mirtazapine, par exemple, semblent causer moins de problèmes à l'arrêt que les autres antidépresseurs en cause. ❧

Desyrel et les inhibiteurs ou les inducteurs du CYP 3A4

La prise de l'antidépresseur Desyrel^{MD} (trazodone) avec des inhibiteurs ou des inducteurs du cytochrome P450 3A4 (CYP 3A4) peut provoquer des interactions médicamenteuses, mettent en garde Santé Canada et Bristol-Myers Squibb.

Des médicaments comme le kétoconazole, le ritonavir (Norvir®), l'indinavir (Crixivan®), l'itraconazole (Sporanox®) et la néfazodone peuvent entraîner une accumulation de trazodone. Des symptômes tels que des nausées, une hypotension et une perte temporaire de conscience risquent alors d'apparaître.

Des études *in vitro* ont montré que la trazodone est un substrat du CYP 3A4. Par conséquent, le métabolisme de la molécule est susceptible d'être modifié par un puissant inhibiteur du cytochrome, comme le ritonavir. Ainsi, la prise de 200 mg deux fois par jour de cet antirétroviral accroît la concentration maximale du Desyrel de 34 % chez un patient qui a reçu 50 mg de l'antidépresseur. De plus petites doses de trazodone doivent alors être prescrites.

La carbamazépine, un inducteur du CYP 3A4, peut à l'opposé réduire la concentration sanguine de la trazodone. Chez les patients qui prennent à la fois l'antiépileptique et l'antidépresseur, il faut vérifier s'il y a lieu d'augmenter la dose de Desyrel. Chez un patient qui prend 400 mg par jour de carbamazépine, en plus de consommer 100 mg quotidiennement de Desyrel, la concentration sanguine de ce dernier médicament est réduite de 76 %. ❧

DANS UN ARTICLE paru en mars 2004 dans *Le Médecin du Québec* intitulé *Exacerbation de l'asthme*, il est mentionné que le médecin devrait rédiger un plan d'action écrit pour les patients chez qui il serait souhaitable de doubler les doses de stéroïdes en inhalation en cas d'exacerbation de l'asthme. Toutefois, l'auteur mentionne que moins de 20 % des médecins s'y astreindront.

Dans le cas énuméré ci-dessus, comme dans tous les autres cas où le médecin mentionne **verbalement** à son patient de modifier la dose au besoin (stéroïdes, analgésiques, tranquillisants, etc.), la situation se complique lorsque le patient se présente chez son pharmacien. Ce dernier n'inscrira sur l'étiquette du médicament que la posologie mentionnée sur l'ordonnance et non les consignes verbales que le patient aura reçues du médecin. Pendant sa visite médicale, le patient peut être perturbé et peut mal saisir la recommandation du médecin. On signale en effet, ces jours-ci, qu'un faible pourcentage de la population comprend bien les directives du médecin et celles qui sont inscrites sur l'étiquette de leur médicament. De plus, dans le cas où la posologie transmise verbalement n'est pas dans les limites de la normale, le pharmacien sera encore plus méfiant. Enfin, le patient peut ne pas mentionner à ce dernier l'échange verbal qu'il a eu avec son médecin. Dans tous les cas, il y a un problème d'observance, la durée de traitement ne correspondant pas à la quantité servie. En pratique, le pharmacien pourra vérifier auprès du médecin une posologie semblant de prime abord anormale, mais dans les cas de consignes verbales, il passera souvent outre, faute de temps ou faute de pouvoir rejoindre le médecin dans des délais raisonnables.

Bref, seuls les écrits restent. ☹

André Leduc, pharmacien

*Hôpital du Haut-Richelieu, Saint-Jean-sur-Richelieu
Pharmacie Viau et Ouimet, Venise-en-Québec*

DERMATOLOGIE

nouveau médicament topique contre la kératose actinique

par Luc Dupont

La crème Aldara™ (imiquimod) à 5 %, un nouveau médicament topique pour le traitement de la kératose actinique typique, est maintenant approuvée par Santé Canada. Le produit est un modificateur de la réponse immunitaire qui permettrait à l'organisme d'éliminer les lésions cutanées en stimulant le système immunitaire. Son mécanisme d'action est cependant encore mal connu.

« J'utilise Aldara surtout chez des patients dont la kératose s'étend sur une grande partie du corps : le visage, les bras et le dos. Dans ces cas, je préfère cette méthode à un traitement cryogénique, indique le **D^r Simon Nigen**, dermatologue à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont. L'imiquimod peut également être employé pour des parties du corps où la cryogénie est moins efficace, comme le pénis et les lèvres. »

Les études cliniques montrent que l'imiquimod a permis d'éliminer totalement les lésions de kératose chez 46 % des patients, alors qu'elles n'ont disparu que chez 3 % des sujets recevant le placebo. Par ailleurs, 60 % des personnes prenant le médicament ont pu se débarrasser

de pas moins de 75 % de leurs lésions. Toutefois, après 16 mois, 42,6 % des participants chez qui la kératose avait complètement disparu connaissaient une récurrence. « Ce n'est pas efficace à 100 %, reconnaît le dermatologue, mais je suis quand même très satisfait de ce médicament, qui m'offre une option de traitement supplémentaire. »

Il est recommandé d'appliquer la crème une fois par jour, de manière bihebdomadaire, pendant 16 semaines. On peut cependant adapter la fréquence d'utilisation en fonction de la réaction du patient. « Il m'arrive de passer à trois et même à quatre fois par semaine, souligne le **D^r Nigen**. L'essentiel est de provoquer une réaction inflammatoire, sinon on n'obtient pas le résultat attendu. » Si la réaction devient trop forte, il est indiqué de cesser les applications et de les reprendre quelques jours plus tard, à une fréquence moindre.

Sur le plan des effets indésirables, il est possible que des rougeurs apparaissent aux points d'application. Une hypopigmentation ou une hyperpigmentation, moins fréquentes certes qu'avec le traitement cryogénique, peuvent également se produire et devenir permanentes.

La crème Aldara est offerte en boîte de 12 paquets dont le prix approximatif est de 166 \$. Un traitement de 16 semaines peut nécessiter l'utilisation de plus d'une boîte. Le médicament n'est pas couvert par le Régime de l'assurance médicaments. ☹

(Suite à la page 156) >>>

CELIBREX (100 - 200 mg 2 fois/j ou 200 mg 1 fois/j)

Appareil digestif : constipation, diarrhée, sécheresse de la bouche, dysphagie, éructation, anorexie, gastrite, gastro-entérite, reflux gastro-œsophagien, hémorroïdes, lésions buccales, œdème, stomatite, glossite, troubles dentaires et orodentaires.

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

D'ordre général : aggravation des allergies, réaction allergique, asthénie, douleurs thoraciques, tyste (sans autre indication), acné, gonorrhée, œdème facial, fatigue, fièvre, bouffées vasomotrices, symptômes pseudo-grippaux, douleurs et douleur périphérique.

Troubles des mécanismes de défense : herpès, zona, infection bactérienne, mycose, infection des fosses nasales, infection virale, candidose, candidose gingivale et site mycose.

Système nerveux central et périphérique : crampes dans les jambes, hypertension, hypotension, anxiété, étourdissements, vertiges, nausées, vomissements, paresthésie et vertiges.

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

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

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

Fréquence et rythme cardiaques : palpitations et tachycardie.

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

Métabolisme et nutrition : hausse de la teneur du sang en sucre, hausse de la CPK, diabète sucré, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hypokaliémie, hausse de l'acétole, hausse de la créatinine, augmentation du taux de la phosphatase alcaline et gain pondéral.

Appareil locomoteur : arthralgie, arthrose, affections musculo-squelettiques accidentelles, myalgies, raideur de la nuque, synovite et tendinite.

Nervosité : érythème, épistaxis et thrombocytopénie.

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

Système hématopoïétique : anémie.

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

Peau et annexes : alopecie, dermatite, troubles angineux, réaction phototoxique, prurit, éruption érythémateuse, éruption maculopapuleuse, affections cutanées, sécheresse de la peau, hausse de la sudation et urticaire.

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

Organes des sens : diplopie.

Appareil urinaire : albuminurie, cystite, dysurie, hématurie, polyurie, calculs rénaux, incertitude anémique et infection urinaire.

Organe de la vue : sécheresse oculaire, cataracte, conjonctivite, douleurs oculaires et glaucome.

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

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

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

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

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

Métabolisme : hypoglycémie.

Système nerveux : stase.

Appareil rénal : insuffisance rénale aiguë et néphrite interstielle.

Peau : syndrome polymorphe, dermatite érythémateuse, syndrome de Stevens-Johnson et érythrodermie bulleuse avec épidermolyse.

D'ordre général : septicémie, mort subite, réaction anaphylactoidale et crise angionévrotique.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été signalé avec CELIBREX durant les essais cliniques. Chez 12 patients, l'administration de doses allant jusqu'à 2400 mg/jour pendant une période pouvant atteindre 10 jours n'a entraîné aucune toxicité grave.

Les symptômes d'un surdosage aigu par les AINS se limitent habituellement à de la léthargie, de la somnolence, des nausées, des vomissements et des douleurs épigastriques. Ces symptômes sont en général corrigés par des mesures de soutien appropriées. Des hémorragies digestives peuvent survenir. Des cas d'hypotension, d'insuffisance rénale aiguë, d'insuffisance respiratoire et de coma sont possibles mais

sont. Des réactions anaphylactoidales s'étant produites à la suite de l'ingestion de doses thérapeutiques d'AINS, elles peuvent également se manifester en cas de surdosage.

En cas de surdosage par un AINS, on doit mettre en œuvre les mesures symptomatiques et de soutien appropriées. Il n'existe pas d'antidote spécifique. On ne dispose d'aucun données sur l'élimination du célécoxib par hémodialyse, mais compte tenu qu'il se lie fortement aux protéines plasmatiques (> 97 %), il est peu probable que la dialyse soit utile en cas de surdosage. Chez les patients traités dans les 4 heures, qui sont symptomatiques ou qui ont pris une sucrée massive, on peut provoquer des vomissements ou administrer du charbon actif (50 à 100 g chez l'adulte; 1 à 2 g/kg chez l'enfant) ou un purgatif osmotique, ou tenter toutes ces mesures. Le rhabdo myolysé ou le pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques, la diurèse forcée, l'alkalinisation de l'urine, l'hémodialyse ou l'héperfusion ne sont pas des traitements efficaces.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

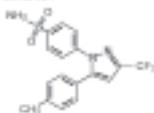
Arthrose : La dose quotidienne recommandée de CELIBREX (célécoxib) est de 200 mg administrés en une dose unique ou fractionnés en deux doses, avec ou sans aliments.

Polyarthrite rhumatoïde : La dose d'attaque recommandée de CELIBREX est de 100 mg 2 fois/j, avec ou sans aliments; la dose peut ensuite passer à 200 mg 2 fois/j ou lesoc.

RENSEIGNEMENTS PHARMACÉUTIQUES

Description du médicament

Formule développée : CELIBREX (célécoxib) est un pyrazole comportant deux agents de substitution, sa formule développée est la suivante :



RECOMMANDATIONS SPÉCIALES CONCERNANT L'ADMINISTRATION

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

CYCLE DÉBUTANT EN DIMANCHE

Option d'une pilule : Prenez la première pilule que vous avez approuvée l'ensemble et prenez la plus suivante l'ensemble...

CYCLE DÉBUTANT AUTRE JOUR DU DIMANCHE

Option d'une pilule : Prenez la première pilule que vous avez approuvée l'ensemble et prenez la plus suivante l'ensemble...

ADMI

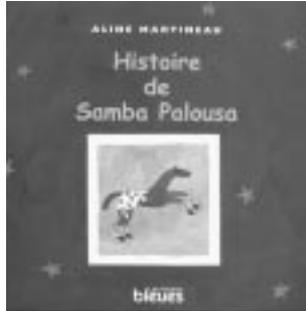
Le moment idéal de traitement de l'acné par Aclame est lorsque vous commencez à utiliser l'acné de votre visage...

PRÉSENTATIONS POSOLOGIQUES

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

Histoire de Samba Paloussa

d'Aline Martineau



Là-bas dans la prairie vit Samba Paloussa, un petit cheval fringant. Toute la journée, il gambade, joue et découvre son environnement.

Avec sa culotte et ses jambières tachetées de blanc, Samba ressemble à ses ancêtres appartenant à une race souvent méconnue, nommée Appaloosa...

Né à partir d'une œuvre de l'artiste Aline Martineau, consistant en sept sculptures installées au Centre hospitalier mère-enfant de Québec...

Les Heures bleues, Montréal, 2003, 32 pages, 9,95 \$.

158

««« (Suite de la page 156)

Troubles érectiles les hommes consultent davantage

par Francine Fiore

En 2003, les troubles de l'érection ont fait l'objet d'environ 800 000 consultations médicales, ce qui représente une augmentation d'un peu plus de 150 % depuis cinq ans.

Ce sont les hommes de 40 à 64 ans qui consultent le plus pour un problème de dysfonctionnement

érectile. Ceux de 65 ans ou plus comptent pour près de 30 % des patients. Seulement 6 % des visites pour les troubles érectiles ont été effectuées par des hommes de 39 ans ou moins.

Le sildénafil

Longtemps considérés comme un sujet tabou, les troubles érectiles, qui touchent entre 10 % et 30 % des Canadiens, sont sortis de l'ombre grâce au Viagra.

(Suite à la page 160) >>>>



Index des annonceurs

Renseignements
thérapeutiques

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

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

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

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

FORME POSOLOGIQUE

à Composition

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

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

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

Monographie du produit disponible sur demande.

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

© Marque déposée du groupe Aventis, utilisée sous licence par Aventis Pharma Inc., Laval (Québec) HTL 448.  50069017

ALTANA PHARMA INC.	
Corporatif.....	10
ALTANA PHARMA INC. / SOLVAY PHARMA INC.	
Pantoloc.....	couv. II 135
BAYER INC.	
Aspirin	73 131
Avelox	92-93..... 128-130
BAYER INC. / GLAXOSMITHKLINE INC.	
Levitra	103..... 144-145
AVENTIS PHARMA INC.	
Altace	54..... 159-160
Ketek	64..... 120-122
BELL MOBILITÉ	
.....	COUV. III
BOEHRINGER INGELHEIM (CANADA) LTÉE	
Micardis.....	28 127
Spiriva	63..... 146-147
BRISTOL-MYERS SQUIBB CANADA INC. / SANOFI-SYNTHÉLABO CANADA INC.	
Cefzil.....	6 123
DALE-PARIZEAU LM	
.....	26
GLAXOSMITHKLINE INC.	
Avandamet.....	8-9..... 132-134
INSTITUT PHILIPPE PINEL DE MONTRÉAL	
Colloque	97
JANSSEN-ORTHO INC.	
Concerta.....	31 136-137
JOHNSON & JOHNSON	
Aveeno	118
LABORATOIRES ABBOTT LIMITÉE	
Biaxin XL.....	40..... 138-139
LES PRODUCTEURS LAITIERS DU CANADA	
.....	74
MERCK FROSST CANADA & CIE	
Vioux.....	couv. IV..... 124-126
ORGANON CANADA LTÉE	
Marvelon	94
PFIZER CANADA INC.	
Aricept.....	48 119
Celebrex	104..... 154-156
Lipitor	61..... 148-149
PFIZER CANADA INC. / PHARMACIA CANADA	
Bextra.....	27..... 150-151
SANOFI-SYNTHÉLABO CANADA INC.	
Xatral	82..... 140-141
SCHERING CANADA INC.	
Nasonex	32 153
SOLVAY PHARMA INC.	
Teveten.....	98..... 152-153
WYETH	
Alesse.....	110..... 157-158
Premarin.....	4..... 142-143

◀◀◀ (Suite de la page 158)

pour atteindre un peu plus de 175 000 en 1998.

Depuis son lancement en 1999, le sidénaflil (Viagra®) demeure le traitement le plus courant des troubles érectiles. Ainsi, en 2003, la petite pilule bleue comptait pour 90 % des 1,3 million d'ordonnances exécutées au Canada pour cette affection.

Encore aujourd'hui, le Viagra demeure en première position. Ainsi, de mai 2003 à mai 2004, sur un total de 1,4 million d'ordonnances exécutées, 1,1 million concernaient le Viagra. Il s'agit d'une faible baisse comparativement aux 1,2 million d'ordonnances de 2003.

Pendant les douze mois précédant mai 2004, tous les traitements des troubles érectiles ont subi une baisse du nombre d'ordonnances à l'exception du récent Cialis® (tadalafil) qui, lui, a fait un bond spectaculaire avec 115 290 ordonnances exécutées comparativement à 11 371, en 2003.

De mai 2003 à mai 2004, le nombre d'ordonnances exécutées de Muse (alprostadil par insertion) était de 11 612 et de 10 472 pour le Caverject (alprostadil par injection). Toujours appréciée, la testostérone exécutées comparativement à 115 673 en 2003. Le grand perdant est la Yohimbine (par voie orale) avec seulement 2069 ordonnances exécutées comparativement à 11 291 en 2003. ☹