LE PATIENT

LE SEUL MAGAZINE DU MÉDECIN ET DU PHARMACIEN

LES DYSLIPIDÉMIES

L'ATHÉROSCLÉROSE
LE FLÉAU DES TEMPS MODERNES

RENCONTRE
DR JACQUES TURGEON
DIRECTEUR DU CENTRE DE RECHERCHE DU CENTRE HOSPITALIER DE L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

POINT DE VUE
VIEILLIR, AU-DELÀ DES STATISTIQUES…

Vol 1 no 3 Août 2007 Société canadienne des postes. Envoi de publications canadiennes. contrat de vente n°40011180

Vos patients peuvent vous aider

Demandez-leur s'ils ont en main le Carnet Santé PJC.
Il contient la liste mise à jour des médicaments de vos patients.

Les pharmaciens du réseau Jean Coutu

sanofi aventis

L'essentiel c'est la santé.

PORTRAIT DE FAMILLE

L'HISTOIRE N'A PAS BESOIN DE SE RÉPÉTER

Roger. Antécédents d'angine.

Décédé d'un IM à l'âge de 57 ans.

Alice. Antécédents de diabète et d'hypercholestérolémie.

Décédée des suites d'un AVC à l'âge de 62 ans.

Aidez à réduire le risque de mortalité d'origine cardiovasculaire de 26 %[1]

($p < 0{,}001$; 6,1 % *vs* 8,1 %)

ALTACE® ramipril

EN GARDE CONTRE LE DÉCÈS D'ORIGINE CARDIOVASCULAIRE

Altace (ramipril) est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle, normalement lorsque le traitement par un diurétique ou un bêtabloquant s'est révélé inefficace. Il peut être utilisé seul ou en association avec un diurétique thiazidique. Altace est indiqué à la suite d'un infarctus aigu du myocarde chez les patients dont l'état clinique est stabilisé mais qui présentent des signes de dysfonction ventriculaire gauche, dans le but d'améliorer les chances de survie et de diminuer les hospitalisations pour insuffisance cardiaque[2].

Altace peut être utilisé pour réduire le risque d'infarctus du myocarde, d'AVC ou de décès d'origine cardiovasculaire chez les patients âgés de plus de 55 ans qui présentent un risque élevé d'événement cardiovasculaire en raison d'antécédents de coronaropathie, d'AVC, de maladie vasculaire périphérique ou de diabète accompagné d'au moins 1 autre facteur de risque cardiovasculaire comme l'hypertension, un taux élevé de cholestérol total, un faible taux de cholestérol HDL, le tabagisme ou une microalbuminurie documentée[2].

Altace HCT est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle quand un traitement d'association est approprié. Altace HCT ne doit pas être prescrit comme traitement initial. L'ajustement de la dose de départ et l'ajustement de la dose d'entretien doivent être effectués en ayant recours aux médicaments individuels. Si la dose de l'association fixe correspond à la posologie déterminée après individualisation, l'emploi d'Altace HCT peut être plus pratique pour la prise en charge des patients[3].

L'expérience clinique sur l'administration d'Altace HCT aux personnes âgées est limitée. L'innocuité et l'efficacité d'Altace HCT chez les enfants n'ont pas été établies; son utilisation n'est donc pas recommandée dans ce groupe d'âge[3].

L'emploi d'Altace HCT est contre-indiqué chez les patients qui sont hypersensibles au ramipril, à l'un des ingrédients entrant dans la composition du médicament ou à tout autre inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA); chez les patients qui ont des antécédents d'œdème de Quincke, ainsi que chez les patients qui présentent une anurie ou qui sont hypersensibles aux diurétiques thiazidiques ou aux autres médicaments dérivés du sulfamide[3].

Lorsqu'ils sont utilisés durant la grossesse, les inhibiteurs de l'ECA peuvent causer des lésions au fœtus et même entraîner sa mort. Lorsque la grossesse est détectée, il faut interrompre le traitement par Altace ou Altace HCT (ramipril/hydrochlorothiazide) le plus tôt possible[3].

Altace HCT doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ainsi que chez ceux qui présentent des anomalies hépatiques préexistantes[3].

Altace et Altace HCT ne sont pas recommandés chez les femmes enceintes ou qui allaitent et doivent être administrés avec prudence en présence d'insuffisance rénale.

Altace HCT doit être administré avec prudence aux patients souffrant d'insuffisance hépatique ou de maladie hépatique progressive[2,3].

Si on considère les essais cliniques auxquels ont participé des patients hypertendus traités par Altace administré en monothérapie pendant au moins 1 an ($n = 651$), les effets indésirables les plus fréquents étaient les suivants : céphalées (15,1 %), étourdissements (3,7 %), asthénie (3,7 %) et douleurs thoraciques (2,0 %). On a dû arrêter le traitement à cause des effets indésirables chez 5 patients (0,8 %). Dans le cadre de l'étude HOPE, les raisons de l'abandon du traitement ont été la toux (ramipril : 7,3 %; placebo : 1,8 %); l'hypotension et les étourdissements (ramipril : 1,9 %; placebo : 1,5 %) et l'œdème (ramipril : 0,4 %; placebo : 0,2 %)[2].

Les effets indésirables observés le plus souvent avec Altace HCT au cours des essais cliniques ($n = 967$) étaient les céphalées (3,9 %), les étourdissements (2,2 %) et la bronchite (2,1 %). La tachycardie s'est révélée l'effet indésirable grave le plus fréquent d'après les résultats de différents essais cliniques réunis (0,2 %)[3].

Altace est l'IECA le plus prescrit au Canada et l'IECA le plus prescrit par les cardiologues*.

*IMS Health Canada : vérification de CompuScript Canada, total annuel mobile se terminant en juin 2006, total des ordonnances exécutées.

Monographie du produit fournie sur demande aux médecins et aux pharmaciens.

Membre R&D CCPP

CDN.RAM.06.08.13F

Copyright © 2006 sanofi-aventis. Tous droits réservés.

sanofi-aventis Canada Inc., Laval (Québec) H7L 4A8

NOUVEAU

ALTACE® HCT

comprimés de ramipril et d'hydrochlorothiazide

Pour le traitement de l'hypertension essentielle

Éditeur
Ronald Lapierre

Directrice de la publication
Dominique Raymond

Comité aviseur
Dr François Lamoureux, président
Dr François Pierre Gladu
Diane Lamarre, pharmacienne
Pierre Lessard, pharmacien

Collaborateurs :
Diane Lamarre, pharmacienne
Marc-André Lavoie, MD
Jean Davignon, MD
Jean-Claude Tardif, MD
Chantale Pharand, pharm.D
Jean G. Diodati, MD
Jean Le Comte AVC, Pl.fin.

Journalistes / Chroniqueurs :
Marie-Pierre Gazaille
Kathleen Michaud, journaliste
Nicolas Parson, Conseiller, planification marketing
Claudine Puglièse Avocate, M.Fisc.
Marie-Claude Roy, journaliste

Correction-révision
Anik Messier

Direction artistique, infographie et impression
Le Groupe Communimédia inc.
Tél. : (450) 665-3660
communimedia@videotron.ca

Développement des affaires
Normand Desjardins, vice-président

Publicité
Jean Paul Marsan
Tél. : (514) 737-9979
jpmarsan@sympatico.ca

Anne Lise Caron
Tél. : (514) 784-1594
Tél. : (514) 983-4394
caron_publicite@videotron.ca

Les auteurs sont choisis selon l'étendue de leur expertise dans une spécialité donnée. *Le Patient* ne se porte pas garant de l'expertise de ses collaborateurs et ne peut être tenu responsable de leurs déclarations. Les textes publiés dans *Le Patient* n'engagent que leurs auteurs.

Le magazine est distribué gratuitement à la profession médicale, à l'exception de quelques spécialités ainsi qu'aux pharmaciens des hôpitaux et propriétaires du Québec.

Autres abonnés
Lapierre Marketing
132, de Larocque
Saint-Hilaire (Québec) J3H 4C6
Lapierremarketing@qc.aira.com

Abonnements
Canada : 30 $ par année; l'exemplaire : 4,75 $
Étranger : 48 $ par année; l'exemplaire : 6 $

Le Patient est publié 6 fois par année
par les Éditions Multi-Concept inc.
1600, boul. Henri-Bourassa Ouest
Bureau 425
Montréal (Québec) H3M 3E2

Secrétariat :
Tél. : (514) 331-0661
Fax : (514) 331-8821
multiconcept@sympatico.ca

Toutes les annonces de produits pharmaceutiques sur ordonnance ont été approuvées par le Conseil consultatif de publicité pharmaceutique.

Dépôt légal :
Bibliothèque du Québec
Bibliothèque du Canada

Convention de la poste-publication No 40011180

SOMMAIRE

4 POINT DE VUE
Vieillir, au-delà des statistiques…

6 LES AVANCÉES MÉDICO-PHARMACOLOGIQUES

10 RENCONTRE AU SOMMET
Docteur Jacques Turgeon, pharmacien
Directeur du centre de recherche du
Centre hospitalier de l'Université de Montréal

13 LE CHOLESTÉROL,
acteur déterminant de l'athérosclérose

18 COMMENT VIVRE AVEC LE DIAGNOSTIC D'UNE MALADIE GRAVE?

22 LES CONSÉQUENCES DE L'HYPERLIPIDÉMIE

28 LES FACTEURS CAUSANT LES DYSLIPIDÉMIES EN PRATIQUE COURANTE

30 Pour un meilleur contrôle des facteurs de risque modifiables : UNE CLINIQUE SPÉCIALISÉE MULTIDISCIPLINAIRE

34 DES VACANCES SANS IMPRÉVUS

36 LES ÎLES TURQUOISES
Le paradis des plongeurs

ERRATUM

Dans la dernière édition du magazine Le Patient (volume 1- numéro 2) une erreur infographique s'est glissée dans l'article « L'optométriste : une ressource professionnelle à considérer pour le suivi des patients diabétiques ».

En bas de vignette :

À la photo du haut, à gauche, il aurait dû être écrit : « Rétinopathie diabétique de base chez un diabétique de type II depuis 12 ans ».

À la photo du haut, à droite, il aurait dû être écrit : « Début de rétinopathie diabétique proliférante avec néovascularisation sur la papille et hémorragie prérétinienne ».

Diane Lamarre, pharmacienne,
professeure agrégée de clinique, faculté de pharmacie de l'Université de Montréal

VIEILLIR, AU-DELÀ DES STATISTIQUES…

Au moment d'écrire ce texte, je me suis dit qu'il serait intéressant de l'écrire en pensant à un patient spécifique. Et pourquoi pas un patient qui prend une statine puisque les dyslipidémies sont le thème de ce numéro? Alors j'ai pensé à monsieur Tremblay (c'est son vrai nom). Il a 78 ans. Il a fait un infarctus, mais c'est un patient sage qui écoute les conseils de ses professionnels de la santé. Il est anticoagulé et prend 8 médicaments servis dans une Dosett, dont une statine. À quoi s'attend-il de ses professionnels de la santé, plus spécifiquement de son médecin et de son pharmacien?

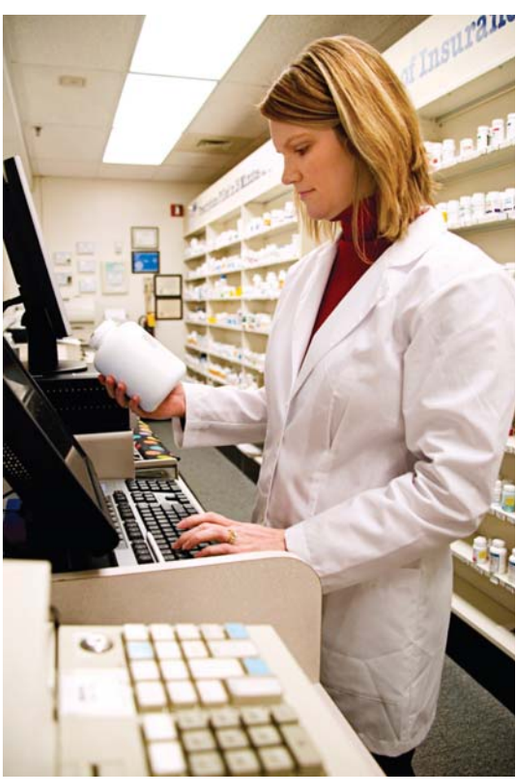
Il ne se préoccupe pas de la Loi 90, et pourtant, elle lui rend déjà service. Il ne sait pas qu'en 2006, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a considéré que l'accès aux médicaments ne devait plus être la seule préoccupation, mais que l'on devait également prioriser le bon usage des médicaments. À travers le monde, la collaboration entre les professionnels de la santé devient essentielle, pas seulement au Québec.

M. Tremblay ignore qu'il est considéré comme un patient « vulnérable » dans notre structure de santé québécoise. Il sait cependant qu'il doit faire vérifier son sang chaque mois, qu'il doit prendre le contenu de sa Dosett chaque semaine et, comme il fait confiance à sa pharmacienne, il accepte de laisser dans son pilulier les médicaments oubliés durant la semaine au lieu de les cacher… parce que M. Tremblay oublie. Il oublie de plus en plus. Il connaît pourtant le nom des joueurs de hockey des Canadiens ou celui des joueurs de tennis, mais il oublie sa veste à la pharmacie, il oublie de venir chercher sa boîte de pilules chaque semaine. On prend même le soin de l'appeler une heure avant la fermeture pour qu'il ne manque pas de médicaments (surtout pas de warfarine). Lorsqu'il oublie sa statine durant quelques jours, ça influence sa warfarine, et l'on peut faire l'ajustement tout de suite et adapter le suivi rapidement. Ses résultats sont transmis à son médecin de famille, à qui M. Tremblay fait aussi beaucoup confiance, car il sait qu'il peut compter sur lui dans les moments où il est encore plus vulnérable, et ces moments sont de plus en plus fréquents.

Pour lui, l'interdisciplinarité ne consiste pas en des ordonnances collectives ou individuelles avec ajustement. Pour lui, l'important c'est que la personne la plus appropriée le voit le plus vite possible lorsqu'il en a besoin et qu'elle ait la compétence et la disponibilité pour le faire. Et si en plus cette personne s'avère de bonne humeur, alors il est comblé!

Ça aurait pu être la statine du profil de M. Tremblay, mais son médecin a prescrit la warfarine de M. Tremblay sous ordonnance individuelle avec ajustement. Chaque mois la pharmacienne mesure le RNI, évalue le dossier de M. Tremblay et le type de semaine qu'il a passée (son anniversaire, la Fête des Pères et Federer qui gagne la coupe sont autant de raisons de célébrer et ainsi faire un peu varier le RNI).

Sa pharmacienne le voit chaque semaine. Elle le connaît. Récemment M. Tremblay a fait une infection urinaire. Son médecin de famille a pu le recevoir le jour même et son antibiotique a été commencé moins de 4 heures après l'apparition des symptômes. Ça c'était important pour lui, car il avait très mal. La pharmacienne a ajusté et suivi le RNI en conséquence.



« En 2006, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a considéré que l'accès aux médicaments ne devait plus être la seule préoccupation, mais que l'on devait également prioriser le bon usage des médicaments. À travers le monde, la collaboration entre les professionnels de la santé devient essentielle, pas seulement au Québec. »

M. Tremblay ne se préoccupe pas beaucoup de son observance à sa statine, même si, pour assurer la gestion sécuritaire de ses maladies chroniques, il faut une vision « éclairée » de l'observance au traitement, sinon on remplace ou on ajuste un médicament approprié mais mal utilisé.

Parmi les autres préoccupations de M. Tremblay, il y a son incontinence urinaire et la crainte de faire un autre infarctus. Qui calcule son risque cardiovasculaire selon l'échelle de Framingham et l'atteinte de ses cibles lipidiques? Le médecin peut le faire, l'infirmière peut le faire, la pharmacienne ou une nutritionniste peut le faire, mais actuellement, qui le fait? C'est là qu'entrent en jeu les objectifs de la Loi 90.

Dans un Colloque Québec-Cuba tenu fin juin dernier, on s'est penché sur la gestion des maladies chroniques, il y avait des médecins de santé publique, des pharmaco-épidémiologistes, des médecins de famille de clinique privée et de GMF, des représentants de DRMG et de la FMOQ, des infirmières et une pharmacienne.

Ensemble, ils ont cherché comment mieux servir des patients comme M. Tremblay et en même temps, comment mieux servir le système de santé québécois. Ils ont cherché des alternatives pour diminuer le recours aux urgences, car selon une étude présentée, 6 % des Québécois utilisent l'urgence comme ressource de soins de 1ère ligne, n'ayant pas de médecin de famille. Ils ont entendu des conférenciers cubains présenter des approches préventives innovatrices. On n'importe que des huiles végétales à Cuba et on offre des maisons aux femmes enceintes pour assurer une qualité de vie aux futurs citoyens. Les intervenants québécois présents ont réalisé le potentiel de chacune des professions de la santé au Québec et ont tous conclu que le mode de rémunération était mal adapté aux besoins actuels des patients, de la population et des professionnels de la santé. Ils ont rêvé d'un dossier-santé vraiment partagé entre tous, alors que M. Tremblay est déjà convaincu que cela existe et que ses données sont connues par tous les professionnels qu'il a choisis. Ils ont tous dit être capables d'évaluer les risques cardio-vasculaires de M. Tremblay et l'évaluation de son observance au traitement.

On reproche souvent aux pharmaciens de n'être que des vendeurs de pilules, mais lorsqu'ils essaient de développer de nouveaux services ou de participer à ceux qui se développent, comme les GMF, on ne prévoit pas leur implication. C'est pour cela que M. Tremblay paie pour la mesure de son RNI. Il ne veut pas accaparer le système avec quelque chose qui peut être bien géré autrement. Mais il est d'accord pour payer parce qu'il est conscient que lorsqu'il aura une autre infection urinaire ou un autre infarctus, le professionnel de la santé le plus compétent pour ce problème sera disponible. Il est vraiment très sage M. Tremblay. ■

Leduc N., Ricard J., Farand L., Roberge D., Gbaya A.A., *Les alternatives au recours à l'urgence hospitalière dans le sud de Lanaudière* (GRIS)

« Selon une étude présentée, 6 % des Québécois utilisent l'urgence comme ressource de soins de 1ère ligne, n'ayant pas de médecin de famille. »

« On reproche souvent aux pharmaciens de n'être que des vendeurs de pilules, mais lorsqu'ils essaient de développer de nouveaux services ou de participer à ceux qui se développent, comme les GMF, on ne prévoit pas leur implication. »

François Lamoureux,
M.D., M. Sc.

LES AVANCÉES MÉDICO-PHARMACOLOGIQUES

NOUVELLE AIDE BIENTÔT POUR LES PATIENTS SOUFFRANT DE DIABÈTE DE TYPE 2

Grâce à une étude multicentrique connue sous le nom de Advance, qui s'est déroulée sur plus de 11 000 patients à travers le monde (dont le Canada), les patients souffrant de diabète de type 2 pourront bénéficier, à titre préventif, d'une nouvelle approche thérapeutique.

En effet, les résultats de l'essai clinique Advance, un des plus importants au monde et dont les résultats seront présentés en septembre 2007 à Vienne, Autriche au congrès annuel de l'Association européenne de cardiologie et en septembre 2008 au congrès européen de l'Association pour l'étude du diabète, confirmeront respectivement l'importance de bien contrôler la pression artérielle et le niveau de sucre sanguin, dans un contexte préventif, chez les patients diabétiques de type 2.

Plus de 2 millions de canadiens sont diabétiques et 90 % de ces gens ont le diabète de type 2, et ce nombre croît dramatiquement.

Les raisons :

- le vieillissement de la population
- l'obésité
- une vie sédentaire
- les origines ethniques :
  - les autochtones, par exemple, ont de 3 à 5 fois plus de chances d'avoir un diabète de type 2 que la population générale
  - les gens d'origine hispanique, asiatique, de l'Asie du Sud et les descendants africains ont également un risque d'incidence plus élevé.
  - un enfant né en Amérique en l'an 2000 a une chance sur trois d'être diagnostiqué diabétique au cours de sa vie.

Les conséquences sont dramatiques et un véritable problème de santé publique. Par exemple, un Canadien diabétique a 4 fois plus de chances de mourir à l'âge de 35 ans qu'un Canadien non diabétique de 35 ans. L'espérance de vie des patients avec le diabète de type 2 est réduite de 5 à 10 ans.

Les complications les plus fréquentes :

- la maladie cardiaque
- l'accident vasculocérébral
- la maladie rénale
- la cécité
- la maladie vasculaire périphérique

Environ 80 % des patients diabétiques mourront de maladie cardiaque ou d'un accident vasculocérébral. L'hypertension artérielle, une pression égale ou à plus de 140/90 mm de Hg augmentent substantiellement le risque de ces complications. De là l'extrême importance de traiter de façon agressive et préventive les complications vasculaires de ces patients diabétiques, symptomatiques ou non.

L'essai clinique Advance, initié et mis sur pied par les chercheurs de la *George Institute for International Health* en Australie, apportera la confirmation de la nécessité de cette approche.

Cette étude a été rendue possible grâce à des fonds du Conseil national de la santé et du conseil médical de la recherche en Australie et de la compagnie pharmaceutique Servier. Cette importante étude, qui risque de redéfinir l'approche thérapeutique préventive chez le patient diabétique de type 2, a été effectuée en utilisant le Coversyl (le perindopril) un inhibiteur de l'enzyme de conversion pour le traitement de l'hypertension artérielle et du Diamicron MR (le gliclazide sulfonylurée) un hypoglycémiant oral abaissant le taux de sucre sanguin, tous deux fabriqués par la compagnie Servier.

Ces deux médicaments sont déjà largement utilisés dans le monde par les médecins et les pharmaciens, mais les résultats de l'étude Advance confirmeront la grande utilité de ces deux médicaments dans le traitement préventif des complications vasculaires chez le patient diabétique.

Comme quoi, parfois de nouvelles utilisations cliniques de médicaments connus et déjà approuvés à d'autres fins peuvent permettre un nouvel apport considérable dans le traitement des maladies.

Le Coversyl et le Diamicron en sont deux exemples, et l'étude Advance met en exergue l'importance et la grande utilité de ces études multicentriques. ■

« Plus de 2 millions de canadiens sont diabétiques et 90 % de ces gens ont le diabète de type 2, et ce nombre croît dramatiquement. »

UNE BACTÉRIE SOURNOISE ET QUASI OMNIPRÉSENTE AU NIVEAU PLANÉTAIRE

L'Helicobacter pylori, une des seules bactéries actuellement connue à pouvoir coloniser l'estomac humain, se retrouve dans plus de 80 % de la population des pays en voie de développement et dans près de 40 % de la population d'Europe et d'Amérique du nord.

Cette bactérie est la première cause des gastrites, une inflammation de la muqueuse de l'estomac. Le patient porteur peut être asymptomatique ou éprouver des douleurs gastriques sous forme de brûlements ou encore de douleurs abdominales chroniques récidivantes. Le système immunitaire humain ne semble pas pouvoir éradiquer ce parasite. Ainsi, une infection à Helicobacter pylori, si non traitée, peut persister toute la vie d'un individu. On croit que l'infection aurait pu se produire par voie fécale-orale ou orale-orale. On a retrouvé de ces bactéries dans les selles, dans l'estomac et sur des plaques dentaires de l'humain.

En plus des gastrites, cette bactérie peut donner naissance à des ulcères gastriques et duodénaux, des dyspepsies non ulcéreuses, des métaplasies intestinales, signe d'un état précancéreux et, finalement, à des cancers francs de l'estomac. Cette évolution survient après plusieurs décennies suite à une série de transformations de la muqueuse gastrique, de l'état précancéreux à un cancer franc de l'estomac.

Deux chercheurs australiens, J. Robin Warren et Barry. J. Marshall, ont d'ailleurs obtenu le prix Nobel de physiologie et médecine en 2005 pour avoir démontré que la plupart des ulcères de l'estomac étaient causés par une infection par Helicobacter pylori et non, par exemple, par le stress ou encore la nourriture épicée.

Cette bactérie gram négatif, qui nécessite peu d'oxygène et tire son énergie de l'hydrogène, est d'aspect hélicoïdal et vit dans l'environnement du pylore, d'où son nom d'Helicobacter pylori. Cette bactérie va s'ancrer aux cellules épithéliales de l'estomac et, grâce à sa capacité de produire une enzyme appelée uréase, elle va transformer l'urée en ammoniac. Cet ammoniac produit va neutraliser en partie l'acide chlorhydrique sécrété par l'estomac, qui sert entre autres à tuer les bactéries.

L'ammoniac produit, ainsi que d'autres irritants sécrétés par cet Helicobacter pylori, vont continuellement enflammer les cellules gastriques et enclencher ces phénomènes de gastrites chroniques, de formation d'ulcères et à la longue chez certains individus, le développement d'un cancer de l'estomac type épithéliale ou lymphomateux.

Chez certains autres patients, on assistera à des troubles de malabsorption de la vitamine B12 ou d'extraits thyroïdiens de remplacement chez les hypothyroïdiens.

C'est une bactérie que l'on ne peut conserver dans notre estomac et que seule une antibiothérapie bien ciblée peut éradiquer.

« Cette bactérie peut donner naissance à des ulcères gastriques et duodénaux, des dyspepsies non ulcéreuses, des métaplasies intestinales, signe d'un état précancéreux et, finalement, à des cancers francs de l'estomac.

Nombreux patients, tant enfants qu'adultes, sont encore traités aujourd'hui par des anti-acides ou des inhibiteurs de la pompe à protons sans, au préalable, aucune investigation appropriée de recherche d'Helicobacter pylori. D'autres sont d'emblée soumis à des tests invasifs comme l'endoscopie avec biopsie de la muqueuse gastrique en raison de symptômes de dyspepsie ou de douleurs gastriques.

Il existe un test simple, rapide, non invasif, sans inconfort et facilement disponible dans plusieurs unités de médecine nucléaire qui nous permet de confirmer ou d'infirmer la présence d'une prolifération anormale d'Helicobacter pylori chez un patient. C'est le test respiratoire à l'urée marquée au carbone 14 (*breath test*) dont la sensibilité et la spécificité sont pratiquement de 100 %, phénomène rare en médecine.

Contrairement à d'autres tests moins précis, comme les tests sériques dans le sang ou les selles, on peut également, avec le test respiratoire à l'urée C-14, confirmer en post traitement l'éradication ou non de l'Helicobacter pylori.

Le test se déroule en externe sur une période d'environ 20 minutes. On fait avaler au patient une pilule d'urée marquée au C-14 et, si la bactérie est présente dans l'estomac, l'enzyme uréase que produit la bactérie va hydrolyser l'urée marquée ingérée en gaz carbonique marqué qui sera presque instantanément absorbé dans le sang et, par la suite, expiré dans l'air des poumons du patient. On recueille alors dans un tube l'air marqué au C-14 expiré par le patient et l'on compte le tout dans un compteur bêta. Le résultat est instantané et le coût d'environ 20 dollars canadiens.

En présence d'une prolifération anormale d'Helicobacter pylori, le patient reçoit une trithérapie, soit un inhibiteur de la pompe à protons pour diminuer la sécrétion d'acide chlorhydrique et deux antibiotiques pendant environ 7 jours. Habituellement, le traitement est efficace et tous les symptômes disparaissent. Par la suite on procède à un examen de contrôle du test respiratoire après 4 ou 5 semaines.

Le coût de l'utilisation des anti-acides et des inhibiteurs de la pompe à protons dépasse annuellement les 150 millions de dollars au Québec. Combien de ces patients devraient plutôt être investigués d'abord pour une recherche d'une prolifération anormale d'Helicobacter pylori et, par la suite, traité au besoin par une antibiothérapie, quand on sait maintenant que chez au moins 40 % des gens (Europe - Amérique du nord), l'agent responsable des dyspepsies est une bactérie unique à l'Homme que l'on peut l'éradiquer?

Au Canada, 7 % des consultations chez le médecin de famille concernent un problème des dyspepsie, et ceci tant chez l'enfant que chez l'adulte.

Trop d'endoscopies en première intention pour dyspepsie sont encore effectuées. Un test respiratoire à l'urée devrait être la première approche diagnostique chez tout patient, enfant comme adulte, présentant des symptômes de dyspepsie ou de gastrite.

L'endoscopie de première intention devrait être réservée aux patients à risque ou présentant des signes d'alarme comme des vomissements, des saignements, de l'anémie, une masse abdominale ou une perte de poids inexpliquée.

Finalement, en raison des études géniques, un vaccin sera probablement disponible dans le futur et nous permettra de nous protéger contre cet envahisseur sournois et responsable de tant de malaises gastro-intestinaux. ■

UN TEST D'ENDURANCE METTANT À L'ÉPREUVE L'ESPRIT DE DÉTERMINATION DE L'ÊTRE HUMAIN, À PARTIR DU 14 SEPTEMBRE 2007

Joignez-vous à nous pour recueillir des fonds en vue de trouver un traitement contre le diabète juvénile. Pour faire un don en ligne : www.teamH2V.com

sanofi aventis
PRÉSENTE
CANACCORD CAPITAL
ÉQUIPE H2V
TRANSCONTINENTALE

sanofi aventis
L'essentiel c'est la santé.

www.sanofi-aventis.ca • www.sanofipasteur.ca

2200 employés dévoués qui se consacrent à aider les gens à mener une vie plus saine. Un siècle de savoir-faire et de leadership dans la production d'insuline et la mise au point de traitements contre le diabète de type 1 et le diabète de type 2

FRDJ Fondation de la recherche sur le diabète juvénile
engagée à découvrir une guérison

RENCONTRE AU SOMMET

Propos recueillis par Marie-Claude Roy

Dans la rubrique RENCONTRE AU SOMMET, nous vous présentons un entretien avec le docteur Jacques Turgeon, qui est à la fois pharmacien, Ph.D., ex-doyen de la faculté de pharmacie et ex-vice-recteur à la recherche de l'Université de Montréal. Il a été tout récemment nommé directeur du Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM).

© production multimédia CHUM

Docteur Jacques Turgeon, pharmacien
Directeur du Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Docteur Turgeon, suite à votre nomination comme nouveau directeur du Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, quelles sont vos grandes priorités à court et moyen termes?

De prime abord, notre programmation scientifique a été revue et elle est très innovatrice. Nous travaillons sur quatre aspects que l'on appelle des piliers. Nous avons un premier pilier qui s'intéresse aux mécanismes de pathogénèse. C'est-à-dire découvrir comment l'organisme fonctionne lorsque ses fonctions sont normales et comment l'organisme fonctionne lorsqu'il est altéré par la maladie ou autres problèmes. Cela touche à la fois à la génétique et à l'environnement, selon la maladie. Par conséquent, nos recherches ne sont pas nécessairement orientées vers une certaine pathologie. Il s'agit plutôt de comprendre ce qui se passe quand un certain désordre apparaît à l'intérieur d'une cellule. On se rend compte que des désordres sont souvent communs à différentes pathologies.

Le deuxième pilier aborde les questions de prévention, de promotion de la santé et de prédiction. Nous souhaitons non seulement guérir la maladie, mais aussi faire la promotion de la santé et de bonnes habitudes de vie.

Le troisième pilier se concentre sur l'innovation thérapeutique. Nous travaillons pour faire des découvertes intéressantes afin de développer des produits et d'assurer un retour vers la société. Ce sont les fonds publics qui financent la recherche. Nous voulons nous assurer que nous mettons en place les mécanismes pour favoriser la valorisation et le transfert tout en évaluant nos recherches. Mentionnons également que nous faisons de la recherche clini-

que, de la recherche épidémiologique, de la recherche évaluative et de la recherche biomédicale.

Dans le mandat du directeur, les grandes priorités, à court terme, sont de donner un corps à l'âme déjà existante du Centre de recherche du CHUM. Nos chercheurs sont actuellement localisés sur cinq sites différents. L'un des principaux mandats du directeur est de construire un centre de recherche afin de rapatrier tous les chercheurs en un seul et même endroit. Il faut également offrir aux personnels un milieu de travail stimulant et respectueux, atteindre une renommée au niveau international et assurer des retours à la société en réponse à ses besoins.

Quel est le budget annuel de recherche du CHUM et comment se compare-t-il avec les budgets des autres centres de recherche du Québec et du Canada?

Le budget annuel du centre de recherche du CHUM est d'environ 60 millions de dollars. Le Centre de recherche du CHUM est l'un des centres majeurs au Québec.

Avec la perspective des chaires offertes à de plus en plus de professeurs universitaires, comment protéger l'autonomie professionnelle des chercheurs, même universitaires?

Je ne fais pas d'adéquation entre l'autonomie professionnelle et les chaires. Il peut y avoir de bons contrats et de mauvais contrats de chaires. Dans la création des chaires, qui est un moyen fantastique de promouvoir la carrière d'un individu, il faut s'assurer de retenir les chercheurs les plus performants, de reconnaître leur performance par une désignation, et d'obtenir un support par la philanthropie du milieu afin de pouvoir demeurer compétitifs face aux autres centres de recherche et ce, au niveau mondial. C'est donc un outil puissant, mais il doit être bien utilisé et ne pas représenter un moyen permettant à des intérêts particuliers de contrôler la recherche. Il faut veiller à préserver la liberté universitaire. Les chercheurs doivent garder une autonomie pour faire leur travail de façon la plus objective possible. Dans les contrats de chaires, il importe que certains éléments soient respectés, entre autres, la liberté de publication, la liberté et la capacité de former des étudiants. Je vous dirais que nous portons une attention spéciale à ce que les étudiants puissent profiter pleinement de leur liberté de publication et de développement de carrière.

À qui devrait revenir la recherche après la commercialisation des médicaments?

Pour ce qui est des retombées des recherches, cela dépend de qui a contribué. Actuellement, la façon dont la propriété intellectuelle est partagée est essentiellement la suivante. D'une part, un pourcentage des redevances revient au chercheur ou aux différents chercheurs parce qu'il peut y en avoir plusieurs. D'autre part, il faut chercher à savoir s'il y a eu des étudiants impliqués. Si oui, ces étudiants devraient aussi obtenir une part des redevances. Le centre de recherche qui a fourni les locaux et l'infrastructure nécessaires doit également obtenir sa part. De plus, s'il y a un partenaire industriel qui a investi des fonds, il devrait en bénéficier également. Évidemment, lors du processus, il importe de considérer aussi la question de protection des résultats de la recherche par un brevet quand il s'agit d'une invention.

Suite aux multiples retraits de nouveaux médicaments au cours des dernières années, devrait-on exiger des compagnies pharmaceutiques de plus grandes preuves des bienfaits et de l'innocuité d'une nouvelle molécule?

Avant même que l'événement Vioxx n'apparaisse, nous avions déjà, depuis quelques années, l'obligation de déclarer toutes les recherches cliniques. Ceci fait suite au constat que certaines études cliniques, où les résultats étaient négatifs, n'étaient pas publiées. Seules les études dont les résultats étaient positifs étaient divulguées. À présent, en ayant l'obligation d'enregistrer chacune des études, un rapport doit être déposé permettant d'assurer un suivi serré. Par exemple, un médicament peut donner trois études positives et deux études négatives. L'accès désormais obligatoire à tous les résultats permet de savoir si le médicament est aussi bon qu'on pourrait le penser. À l'heure actuelle, il y a des mécanismes mis en place pour assurer le suivi du développement du médicament. Les organismes subventionnaires et les organismes de réglementation demandent des dossiers plus complets pour s'assurer que l'on puisse bien identifier le plus tôt possible, dans le développement d'une molécule, les événements fâcheux pouvant apparaître. Ceci étant dit, le pourcentage des patients qui ont eu des effets secondaires majeurs à cause d'un médicament, versus la population en entier, est souvent moins de 1 à 5 %. Bien que ce pourcentage soit très faible, il importe d'identifier les patients qui sont à risque pour éviter que des effets secondaires apparaissent.

« Nous souhaitons non seulement guérir la maladie, mais aussi faire la promotion de la santé et de bonnes habitudes de vie. »

« Le budget annuel du Centre de recherche du CHUM est d'environ 60 millions de dollars. Le Centre de recherche du CHUM est l'un des centres majeurs au Québec. »

Comme dans la publication des essais cliniques, il y a un biais de sélection qui passe sous le silence plusieurs autres études moins favorables à l'industrie. Devrait-on créer une société parapublique canadienne dont le rôle serait de gérer les études multicentriques menant à la mise en marché d'une nouvelle molécule?

Cette société existe déjà. Il s'agit des instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) qui exigent l'enregistrement des études cliniques. Dans plusieurs autres pays, les études cliniques doivent être également enregistrées. Si elles n'ont pas été enregistrées, les résultats ne pourront pas être publiés puisque certains journaux scientifiques exigent que les études aient été préalablement enregistrées.

Les centres hospitaliers universitaires devraient-ils être systématiquement impliqués dans le suivi post-commercialisation des nouvelles molécules sur le marché?

À savoir si les centres hospitaliers universitaires devraient toujours être impliqués, je l'ignore. Mais est-ce qu'ils devraient être impliqués? C'est certain. Il y a des investigateurs au CHUM qui vérifient les bienfaits de certaines technologies que l'on utilise. Cela fait partie de la programmation scientifique du CHUM de faire de la recherche évaluative post-marketing.

Y a-t-il un conflit d'intérêt lorsqu'un médecin rémunéré par l'industrie pharmaceutique se présente lors des conférences d'éducation médicale continue?

Si un conférencier reçoit des honoraires d'une compagnie pharmaceutique pour parler d'un produit de ladite compagnie, il y a conflit d'intérêt. Par souci de probité intellectuelle, un conférencier doit déclarer tout conflit d'intérêt. C'est problématique quand les gens ne les déclarent pas. Si je vais dans un groupe et que je déclare recevoir des honoraires de telle compagnie pour parler de tel produit, les gens sont informés de la situation réelle. Dans ce contexte là, c'est acceptable car les gens dans la salle sont capables d'évaluer la situation et ainsi d'écouter et de poser des questions en conséquence. Les conférenciers qui ne déclarent pas un conflit d'intérêt mettent en jeu leur propre crédibilité. S'ils offrent de l'information contrôlée, biaisée et ne disent pas l'entière vérité, ces conférenciers, je le souhaite, ne feront pas long feu.

Devrait-on limiter les brevets pharmaceutiques au même nombre d'années qu'ailleurs au Canada?

Jusqu'à maintenant, cela a été une stratégie qui a été très profitable à l'industrie du médicament et à la société québécoise. Il faut trouver un équilibre entre ce qui est réglementé au niveau canadien et ce que le Québec veut voir apparaître en protégeant les brevets plus longtemps. Il faut s'assurer qu'il y ait un nouvel investissement au Québec qui justifie pourquoi protéger plus longtemps. C'est une stratégie économique qui peut être très positive. Si nous acceptons de payer plus longtemps et plus cher certains médicaments, il faut que les retombées soient équivalentes pour la société québécoise. Par la même occasion, il faut faire de la place sur le marché aux produits génériques qui entraînent une diminution de coûts de traitement. Cette stratégie permettra de libérer le marché pour de nouvelles innovations.

Que pourrait-on faire pour accroître et faciliter des débouchés commerciaux pour les découvertes effectuées dans nos laboratoires universitaires?

D'abord, il faut faire de l'information. Peu de chercheurs sont sensibilisés ou informés des enjeux de la non divulgation des résultats de la recherche, de ne pas publier par exemple, afin d'optimiser les chances de valorisation ou de commercialisation d'un produit. Il faut d'une part les informer sur ce qu'ils peuvent faire et d'autre part, utiliser les sociétés de valorisation auxquelles les universités ont accès. Tous les chercheurs ne peuvent pas devenir d'excellents hommes d'affaires et nous souhaitons qu'ils continuent à faire d'excellentes recherches. C'est pourquoi dans le cas de découvertes intéressantes pour la société nous pouvons faire appel aux services des sociétés de valorisation qui ont du personnel spécialisé pour nous aider par exemple dans le développement de compagnies.

Devrait-on exiger des résidents en médecine un stage d'un mois en recherche clinique?

C'est une excellente idée. J'ignore si le stage devrait durer un mois ou plus. Mais l'idée d'une exposition à différents types de recherche est géniale. Plusieurs résidents en médecine, peu importe où ils iront pratiquer, seront tôt ou tard exposés à des possibilités de faire des projets de recherche.

Le Québec reçoit-il sa juste part des fonds de recherche médicale du gouvernement fédéral?

Est-ce qu'on souhaiterait en recevoir plus? Évidemment. À l'heure actuelle, la compétition au Québec diminue comparativement à d'autres provinces au Canada et nous ne recevons plus notre quote-part. Il faut absolument mettre en place des stratégies pour demeurer compétitifs.

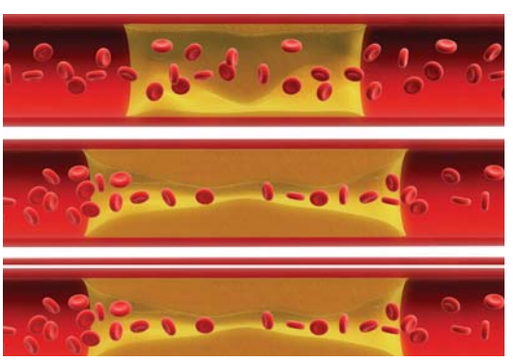
« Si nous acceptons de payer plus longtemps et plus cher certains médicaments, il faut que les retombées soient équivalentes pour la société québécoise. Par la même occasion, il faut faire de la place sur le marché aux produits génériques qui entraînent une diminution de coûts de traitement. Cette stratégie permettra de libérer le marché pour de nouvelles innovations ».

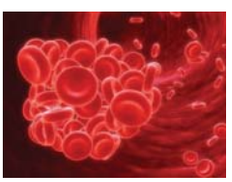
LE CHOLESTÉROL,
ACTEUR DÉTERMINANT DE L'ATHÉROSCLÉROSE

LE CHOLESTÉROL EST UN ACTEUR DÉTERMINANT DE L'ATHÉROSCLÉROSE. CETTE MALADIE AFFECTANT LES GROSSES ARTÈRES EST RESPONSABLE DE LA MAJORITÉ DES DÉCÈS RÉPERTORIÉS AU SEIN DE LA POPULATION ADULTE DES PAYS INDUSTRIALISÉS.

Marc-André Lavoie MD FRCP (c)
Chef du Service de Médecine Interne
Institut de Cardiologie de Montréal

L'athérosclérose débute suite à une insulte à la paroi artérielle conduisant à une série de réactions inflammatoires, prolifératives et apoptotiques avec comme conséquence ultime la formation d'une plaque obstruant la lumière vasculaire.





Ces plaques dites vulnérables à la rupture et thrombose entraînent ultimement l'occlusion complète du vaisseau sanguin causant les manifestations cliniques graves que sont l'infarctus du myocarde et l'accident vasculocérébral.

La susceptibilité génétique joue un rôle important dans l'athérogénèse et expose certains individus à des événements cliniques à un âge précoce. Le décodage du génome humain a été rendu public il y a quelques années. L'exploitation de ces informations nous permet d'obtenir une meilleure compréhension de la physiopathologie de nombreuses maladies. La transposition en pratique de ces connaissances sert de défi à la médecine du XXIe siècle.

L'hypercholestérolémie familiale autosomique dominante par déficience en récepteur LDL en est un exemple évident.

En effet, en l'absence de traitement vigoureux, l'hypercholestérolémie familiale est à l'origine de maladies coronariennes se manifestant typiquement avant l'âge de cinquante ans. C'est pourquoi un diagnostic précoce s'impose.

Cette anomalie du métabolisme du cholestérol résulte de mutations au sein du gène responsable de la production du récepteur LDL, dont le rôle est de contrôler le niveau de LDL cholestérol circulant.

L'hypercholestérolémie familiale affecte approximativement 1 personne sur 500, soit environ 10 millions d'individus à travers le monde. Toutefois, la prévalence est nettement plus élevée au sein de certaines populations comme les blancs Africains du Sud, Finlandais, Tunisiens, Syriens, Libanais chrétiens et les Canadiens-Français.

L'explication de cette variabilité à l'échelle mondiale réside dans le concept de l'effet fondateur.

La raison de la situation génétique particulière du Québec est à la fois historique et démographique. Un nombre restreint d'individus provenant du nord-ouest de la France se sont installés en Nouvelle-France aux XVIIe et XVIIIe siècles. Cette nouvelle population migrante est porteuse d'une petite fraction de la mosaïque génétique totale de la population d'origine. Les gènes desdits fondateurs sont donc présents de façon disproportionnée au sein de la population résultante. Les

« La susceptibilité génétique joue un rôle important dans l'athérogénèse et expose certains individus à des événements cliniques à un âge précoce. »

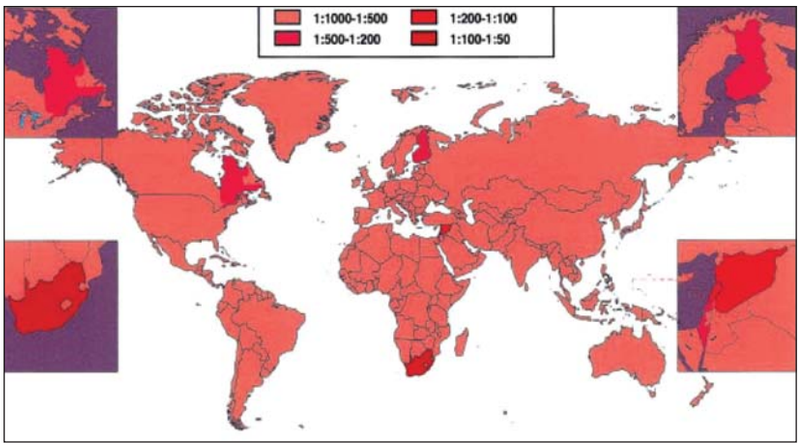


TABLEAU 1

Régions à prévalence nettement accrue de l'hypercholestérolémie familiale sont le Canada (partie francophone, immigrants français), l'Afrique du Sud (immigrants hollandais), la Syrie, le Liban, Israël et la Finlande.

premiers fondateurs débarquent dans la vallée du Saint-Laurent pour s'y établir. Après quelque temps, certains d'entre eux décident de quitter la ville de Québec pour s'installer dans la région de Charlevoix, puis quelques familles s'en vont tenter leur chance plus au nord vers le fjord du Saguenay et le Lac St-Jean. Trois migrations successives, trois effets fondateurs.

Après la conquête, malgré la fin de l'immigration française, la population a crû rapidement, grâce à un taux de natalité exceptionnellement élevé. À cause de contraintes géographiques, climatologiques et pour des raisons d'organisation sociale, la population a vécu un système autarcique sans grande mobilité interrégionale.

Le nombre restreint d'ancêtres communs, la croissance démographique rapide, le maintien de liens familiaux et interfamiliaux serrés (endogamie), c'est-à-dire des mariages contractés à l'intérieur d'un même groupe social, ont favorisé la multiplication des porteurs d'une mutation et son installation à l'intérieur d'un territoire donné. Les mutations se sont répandues dans d'autres régions lorsque les ressources locales ne suffisaient plus à soutenir la population et qu'on ouvrait de nouveaux lieux de peuplement.

Au début du dernier siècle, l'industrialisation a amené une plus grande dispersion des mutations. C'est ainsi que l'hypercholestérolémie familiale a pu se propager au Québec au cours des générations pour atteindre une fréquence plus élevée qu'ailleurs.

L'EFFET FONDATEUR GÉNÉTIQUE EST CARACTÉRISÉ PAR :

1. le nombre restreint des premiers arrivants d'une nouvelle colonie ou encore la réduction d'une population à cause de catastrophes géologiques, de déportations ou de famines
2. le taux élevé de natalité
3. l'endogamie
4. le manque de mixité génétique et l'isolement géographique, culturel, linguistique ou religieux

« La fréquence élevée de l'hypercholestérolémie familiale au Québec et le nombre limité de mutations rendront éventuellement possible le dépistage par l'analyse de l'ADN. »

Au Québec, la prévalence moyenne de l'hypercholestérolémie familiale est de 1:270. Toutefois la prévalence varie beaucoup selon les différentes régions de la province avec un gradient croissant d'ouest en est.

RÉGION		PRÉVALENCE
Côte-Nord	Est	1:81
Saguenay/ Lac-St-Jean	↓	1:122
Gaspésie		1:167
Québec		1:208
Trois-Rivières		1:33
Montréal	Ouest	1:909
TOUT LE QUÉBEC		**1:270**

Le diagnostic de l'hypercholestérolémie familiale repose sur la présence des critères suivants :

- taux élevé de LDL cholestérol plasmatique au delà du 95e percentile prédit pour l'âge (c'est-à-dire 2 à 3 fois la normale)
- manifestation précoce d'une coronaropathie selon un mode de transmission héréditaire autosomique dominant
- imprégnation cutanéo-tendineuse de dépôts lipidiques xanthomateux

Plusieurs outils cliniques ont été développés pour aider les cliniciens à confirmer un diagnostic d'hypercholestérolémie familiale. Parmi ceux-ci, l'organisation MEDPED (*Make Early Diagnosis to Prevent an Early Deaths*) propose cet algorithme utile pour le dépistage.

FAMILY HISTORY	**SCORE**
I. First-degree relative with premature coronary or vascular disease	1
II. First-degree relative with LDL-c levels > 95 th percentile and/or	1
I. First-degree relative with tendon xanthomas and/or arcus cornealis	2
II. Children < 18 years old with LDL-c levels > 95th percentile	2
Personal history	
I. Coronary heart disease	2
II. Premature peripheral or cerebrovascular disease	1
Physical signs	
I. Tendon xanthomas	6
II. Arcus cornealis (< 45 years old)	4
Blood analysis (with triglyceride levels < 200 mg/dl. < 2.3 mmol/l)	
I. LDL-c > 330 mg/dl (8.5 mmol/l)	8
II. LDL-c 250-239 mg/dl (6.5-8.5 mmol/l)	5
III. LDL-c 190-249 mg/dl (4.9-6.5 mmol/l)	3
IV. LDL-c 155-189 mg/dl (4.0-4.9 mmol/1)	1
DNA analysis	
Functional mutation in LDL receptor gene present	8
DIAGNOSTIC TOTAL SCORE: CERTAIN: ≥ 8: PROBABLE: 6-7: POSSIBLE: 3-5	

Planimédic
Planification financière aux professionnels

La planification financière et le médecin à votre service depuis 10 ans.

PROTÉGEZ-VOUS AVEC LA FIDUCIE FAMILIALE

Méconnue et très peu utilisée en planification financière, la fiducie familiale discrétionnaire comporte plusieurs avantages du point de vue fiscal, juridique et personnel. Elle permet la protection d'actifs contre un recours éventuel des créanciers et permet aussi d'effectuer le partage des revenus de la fiducie entre les membres d'une même famille.

Elle est facilement accessible depuis 1994, (année de la mise en vigueur de la réforme du code civil du Québec). Un véritable joyau à découvrir.

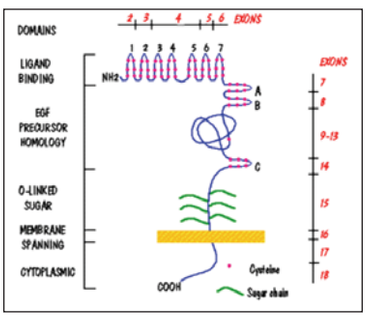
Notre mission est de vous aider à obtenir l'indépendance financière et à protéger votre patrimoine.

FRANÇOYS ARSENAULT, PL. FIN.
AN PHAM B.A.A.

(514) 331-3434
1-888-3313434

1600 Henri-Bourassa Ouest, Bureau 477
Montréal (Québec) H3M 3E2
planimedic@planimedic.com

Le récepteur LDL est une glycoprotéine de 839 acides aminés retrouvée à la surface des cellules. Ce récepteur lie et internalise les lipoprotéines plasmatiques riches en cholestérol. Ce récepteur joue un rôle central dans l'homéostasie du cholestérol. Puisque les niveaux de LDL cholestérol jouent un rôle primordial dans le développement de l'athérosclérose, l'activité de ce récepteur a une influence directe sur la susceptibilité d'un individu à développer cette maladie. Le gène codant pour le récepteur LDL est situé sur le bras court du chromosome 19. Il possède 18 exons.



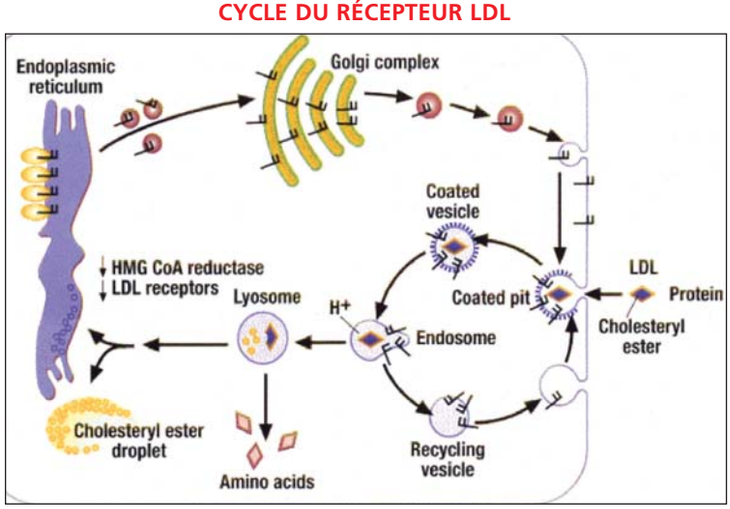
L'exon 1 code pour une suite de 21 acides aminés hydrophobes essentiels à la translocation de la protéine naissante dans le réticulum endoplasmique. Les exons 2 à 6 codent pour le domaine d'arrimage du ligand. Les exons 7 à 14 codent pour le domaine d'homologie à l'EGF. L'exon 15 code pour le domaine de glycosylation. L'exon 16 et le début de l'exon 17 codent pour le domaine transmembranaire et la fin de l'exon 17 ainsi que l'exon 18 codent pour le domaine cytoplasmique.

Le récepteur LDL est synthétisé dans le réticulum endoplasmique sous la forme d'un précurseur qui subit par la suite une maturation dans l'appareil de Golgi. Le récepteur est transporté jusqu'à la surface de la cellule où il est disponible pour lier une particule LDL. Lorsqu'une telle particule se lie au récepteur, le complexe ainsi formé migre dans un puits tapissé de clathrine où il est internalisé.

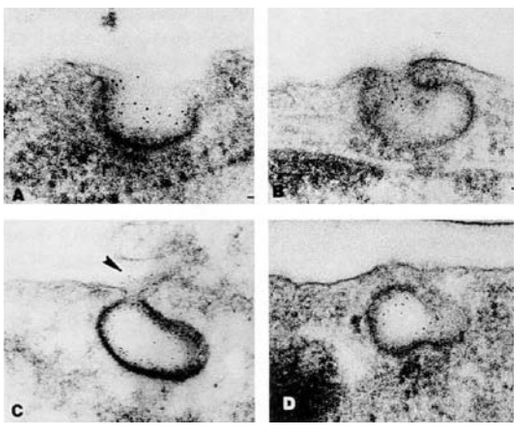
« Au Québec, la prévalence moyenne de l'hypercholestérolémie familiale est de 1:270. »

La particule est alors dissociée du récepteur pour être dégradée. Le récepteur est recyclé à la surface de la cellule où il peut répéter de nouveau le cycle de l'internalisation. Le cholestérol obtenu par la dégradation de la lipoprotéine peut être immédiatement utilisé ou être estérifié pour entreposage.

CYCLE DU RÉCEPTEUR LDL



REPRÉSENTATION MICROPHOTOGRAPHIQUE DU RÉCEPTEUR LDL AU NIVEAU DE LA CELLULE HÉPATIQUE



La synthèse du récepteur LDL est soumise à un processus de contrôle par rétroinhibition qui a pour principal but de stabiliser la composition lipidique des membranes cellulaires. Ainsi, si la cellule manque de cholestérol, elle synthétisera des récepteurs afin d'aller le chercher dans le plasma.

C'est par ce mécanisme qu'agissent les statines, en bloquant la synthèse endogène du cholestérol et forçant ainsi la cellule à exprimer le récepteur LDL.

Près de 1000 mutations touchant le récepteur LDL ont été identifiées chez des sujets porteurs d'hypercholestérolémie familiale à ce jour. Ces mutations peuvent être regroupées en 5 classes selon l'étape du cycle du récepteur qu'elles affectent.

Au Québec, 9 mutations sont responsables de plus de 90 % des cas d'hypercholestérolémie familiale, ce qui facilite le dépistage moléculaire de la maladie.

Les cellules porteuses d'une mutation de classe 1 démontrent une activité du récepteur inférieur à 2 % de l'activité normale. Au Québec, la délétion 15 kb incluant le promoteur et l'exon 1 du gène du récepteur LDL est une mutation de classe 1. Cette mutation, la plus grave, dite *canadienne française*, qui empêche la synthèse du récepteur, est retrouvée chez plus 50 % des individus affectés par l'hypercholestérolémie familiale. La mutation est concentrée principalement dans le Bas St-Laurent, la Gaspésie, le nord-ouest du Nouveau-Brunswick ainsi qu'au Saguenay/ Lac St-Jean.

Une autre délétion, 5 kb, beaucoup plus rare, se retrouve surtout en Montérégie et cause un déficit de classe 3.

Une mutation ponctuelle de l'exon 3 empêche pour sa part une liaison efficace du LDL au récepteur (classe 3). Elle est relativement fréquente, surtout dans l'est du Québec : Saguenay/Lac

St-Jean, région de Québec, Beauce et Lotbinière. Une autre mutation dite *acadienne* touchant l'exon 4 cause un déficit de transport du récepteur à la surface de la cellule (classe 2).

Une mutation de l'exon 14 est principalement localisée sur la rive nord de la vallée du St-Laurent (classe 2).

Située dans l'exon 10, une mutation ponctuelle cause un déficit de classe 1. On la retrouve sur la Côte de Beaupré et elle a été signalée dans Lotbinière et au Saguenay.

D'autres mutations dans l'exon 4 (autre que la mutation *acadienne*) et l'exon 8 ont également été identifiées, mais ne constituent pas une proportion importante des cas rencontrés au Québec.

Fréquence des mutations de l'hypercholestérolémie familiale au Québec :

Mutation	%
15 kb	56
5 kb	1
Exon 3 (W66G)	18
Exon 4	1
Exon 10	4
Exon 14	6
Autres	14

Distribution géographique des mutations de l'hypercholestérolémie familiale au Québec :

RÉGION	MUTATION	CLASSE
Bas St-Laurent, Gaspésie	15 kb	1
Nord-ouest Nouveau Brunswick	Exon 4	2
Basse Côte Nord, Îles de la Madeleine, Acadie	Exon 3	3
Saguenay / Lac St-Jean	15 kb	1
Mauricie Lanaudière	Exon 14	2
Montérégie	5 kb	3

Il existe une variabilité interindividuelle chez les patients porteurs des différentes mutations, tant au niveau des taux plasmatiques de LDL que de la sévérité de la coronaropathie. Ainsi, les patients porteurs de mutation de classe 1 (allèle nul) tendent à avoir un profil plus détérioré que les patients porteurs de mutation de classe 3 (allèle défectueux).

L'identification précise de la mutation lorsque cela est disponible permet d'estimer plus finement le risque et, éventuellement, de mieux orienter le traitement. Dans un contexte de contrôle de coûts, l'aspect géogénétique n'est pas à négliger puisqu'il facilite le diagnostic précis à l'échelle familiale. Il peut également contribuer à l'interprétation des bilans lipidiques effectués aux fins de dépistage.

La fréquence élevée de l'hypercholestérolémie familiale au Québec et le nombre limité de mutations rendront éventuellement possible le dépistage par l'analyse de l'ADN.

En attendant, selon le patronyme et la région d'origine, on parvient à prédire dans une grande proportion des cas le type de mutation qui affecte un sujet canadien-français souffrant d'hypercholestérolémie familiale au Québec. ■

« L'hypercholestérolémie familiale affecte approximativement 1 personne sur 500, soit environ 10 millions d'individus à travers le monde. »

Jean Le Comte
AVC, Pl.fin.

COMMENT VIVRE AVEC LE DIAGNOSTIC D'UNE MALADIE GRAVE?

COMMENT VIVREZ-VOUS VOTRE MALADIE GRAVE?

Le diagnostic d'une maladie grave peut s'avérer très éprouvant, tant du point de vue émotionnel que financier, pour les particuliers, leur famille et même pour les propriétaires d'entreprise.

Il est presque impossible de savoir qui pourrait être affligé, mais avec un plan financier bien conçu qui comprend une assurance en cas de maladie grave, vous pouvez vous protéger ainsi que les êtres qui vous sont chers contre les coûts inattendus.

Des statistiques révèlent que de plus en plus de Canadiens, et de plus en plus jeunes, auront à faire face au cours de leur vie à une maladie grave.

- 1 Canadien sur 4 développera une maladie cardiaque au cours de sa vie
- 1 personne sur 2, victime d'une attaque cardiaque, est âgée de moins de 65 ans
- 75 % des victimes survivent à un premier accident vasculocérébral
- 1 personne sur 3 développera une forme quelconque de cancer au cours de sa vie
- 1 femme sur 9 développera un cancer du sein au cours de sa vie
- 1 homme sur 8 développera un cancer de la prostate au cours de sa vie
- 50 000 Canadiens souffrent de sclérose en plaques, soit l'un des taux les plus élevés au monde
- Plus de 750 000 personnes au Canada pourraient souffrir de la maladie d'Alzheimer, d'ici à l'an 2031

Statistiques : Société canadienne du cancer, Fondation des maladies du cœur du Canada, Société canadienne de la sclérose en plaques, Société Alzheimer du Canada.

« Avec un plan financier bien conçu qui comprend une assurance en cas de maladie grave, vous pouvez vous protéger ainsi que les êtres qui vous sont chers contre les coûts inattendus. »

Personne n'aime songer à la maladie, mais nul n'est à l'abri. Si jamais vous étiez atteint d'une maladie grave, vous aurez aujourd'hui, grâce aux meilleures conditions de vie et aux progrès de la médecine, de bonnes chances de vous rétablir et de reprendre vite une vie normale. Mais la voix de la guérison coûte cher. Les traitements et les ajustements nécessaires en cas de maladie peuvent représenter des coûts énormes et souvent imprévus.

DONNEZ-VOUS LA LIBERTÉ DE CHOIX! DONNEZ- VOUS LA TRANQUILLITÉ D'ESPRIT!

L'assurance contre les risques de maladie grave est conçue pour vous procurer la paix d'esprit dont vous avez besoin pour faire face à l'ampleur des coûts consécutifs à une maladie grave et amorcer votre guérison le plus tôt possible.

L'assurance contre les risques de maladie grave est une forme de protection relativement nouvelle et prévoit le versement d'une indemnité de votre vivant, si vous contractiez l'une des maladies couvertes et y survivez pendant au moins 30 jours.

Elle offre le maximum de souplesse étant donné que vous êtes libre d'utiliser l'indemnité en somme forfaitaire comme bon vous semble lorsque vous êtes atteint d'une maladie grave. Soulignons qu'aucune approbation n'est requise pour les dépenses, qu'aucun reçu ne doit être produit et que vous n'êtes pas tenu d'utiliser l'indemnité pour régler les frais médicaux.

Vous pouvez disposer de la somme forfaitaire à votre guise. Les fonds peuvent être affectés pour trouver les meilleurs soins de santé disponible n'importe où. Recourir aux services de soins et d'aide à domicile, effectuer des versements hypothécaires, remplacer le revenu perdu, assurer la survie de votre entreprise. Vous décidez de la façon dont vous utilisez votre argent.

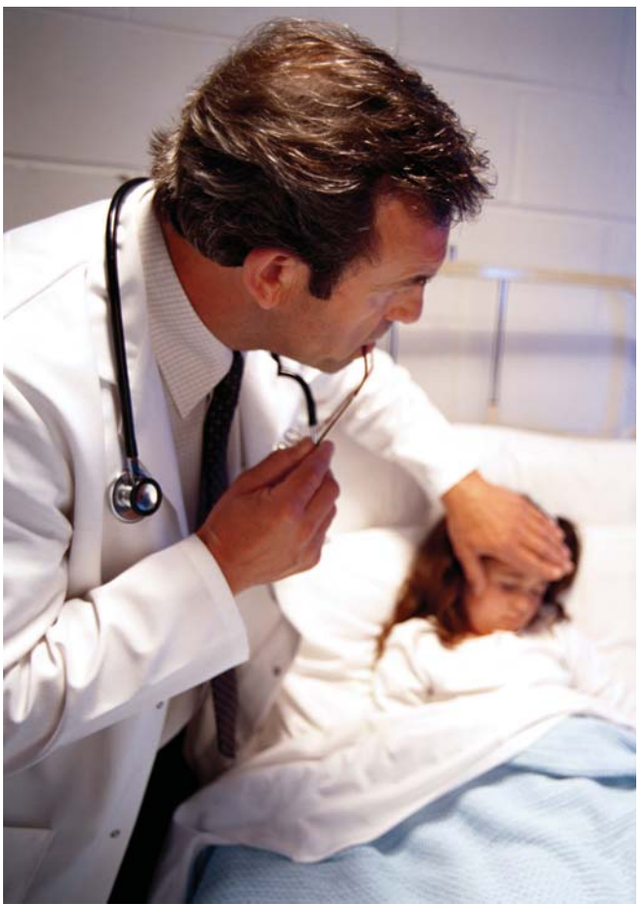
Il existe différentes couvertures d'assurance maladies graves. L'une d'entre elles ne couvre généralement que 4 maladies : l'accident vasculocérébral, cancer, crise cardiaque et le pontage aortocoronarien.

Une autre couverture d'assurance maladies graves sera plus étendue, celle-ci couvrira :

- Accident vasculocérébral
- Anémie aplasique
- Brûlures graves
- Cancer constituant un danger de mort
- Cécité
- Chirurgie aortique
- Coma
- Crise cardiaque
- Greffe d'un organe principal
- Infection par le VIH contractée au travail
- Insuffisance rénale
- Maladie d'Alzheimer
- Maladie de Parkinson
- Maladie du motoneurone
- Méningite bactérienne
- Paralysie
- Perte d'autonomie
- Perte de la parole
- Perte de membres
- Pontage aortocoronarien
- Remplacement de valvules du cœur
- Sclérose en plaques
- Surdité
- Tumeur cérébrale bénigne

« L'assurance contre les risques de maladie grave est une forme de protection relativement nouvelle et prévoit le versement d'une indemnité de votre vivant, si vous contractiez l'une des maladies couvertes et y survivez pendant au moins 30 jours. »

« Une assurance Maladies Graves équivaut à un placement sûr. »



COMMENT VIVREZ-VOUS UNE MALADIE GRAVE DE VOTRE ENFANT?

Comme la plupart des parents et des grands parents, la santé et le bien-être de bouts de chou sont au cœur de vos préoccupations. Si votre enfant ou petit-enfant était atteint d'une maladie grave, vous seriez sans doute déterminé à tout faire pour le réconforter et le faire soigner.

En plus du stress émotionnel que cause la maladie, les dépenses imprévues peuvent affecter sérieusement la santé financière de votre famille.

Cette somme pourrait vous permettre de :

- prendre un congé sans solde pour rester auprès de lui
- payer les coûts de soins spéciaux
- faire appel à des services de garde pour les autres enfants
- obtenir des soins infirmiers à la maison pendant les traitements
- effectuer des déplacements pour qu'il reçoive des soins spécialisés
- faire n'importe quelles autres dépenses de votre choix

« L'assurance contre les risques de maladie grave est conçu pour vous procurer la paix d'esprit dont vous avez besoin pour faire face à l'ampleur des coûts consécutifs à une maladie grave et amorcer votre guérison le plus tôt possible. »

COMMENT VIVREZ-VOUS UNE MALADIE GRAVE DE VOTRE ASSOCIÉ?

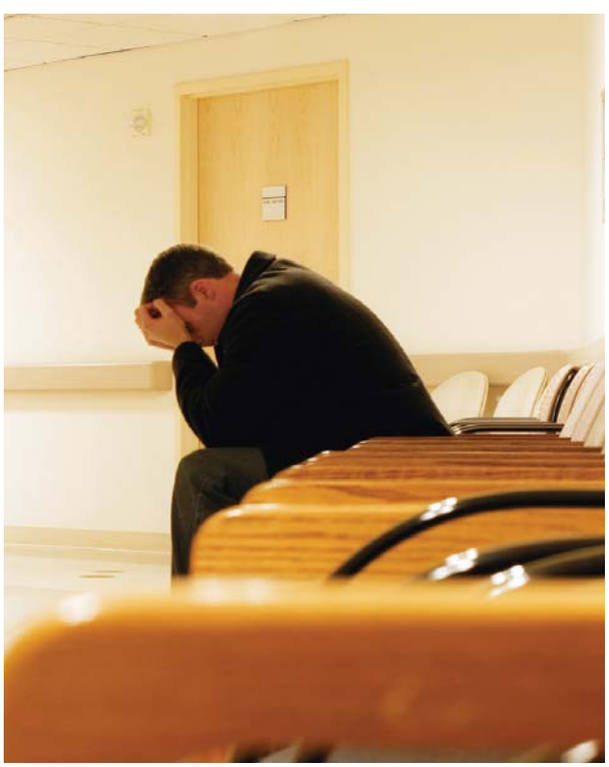
La santé financière de la plupart des entreprises PME (petites et moyennes entreprises) est étroitement liée à la bonne santé de quelques personnes : des propriétaires, associés et dirigeants.

Si l'une de ces personnes clés, ou vous-même, était frappée par une crise cardiaque ou atteinte d'un cancer, qu'adviendrait-il de votre entreprise? Serait-elle en mesure de prospérer, ou ces problèmes de santé mettraient-ils en péril sa survie et, éventuellement, votre revenu personnel?

Le versement d'une protection forfaitaire pourrait combler divers besoins qui contribueraient à assurer le succès de l'entreprise.

- Financer le recrutement et la formation d'une personne remplaçante
- Compenser des charges d'exploitation découlant de la maladie ou de l'absence du propriétaire ou d'une personne clé
- Rembourser des dettes de l'entreprise : ainsi que d'autres besoins reliés aux participations détenues dans l'entreprise peuvent aussi être comblés
- Financer une convention de rachat
- Remplacer le capital retiré par le propriétaire

Enfin, la prestation forfaitaire peut bien sûr servir à couvrir toutes autres dépenses de votre choix.



PUISERIEZ-VOUS DANS VOS ÉPARGNES? ÊTES-VOUS PRÊT À ÉVALUER L'IMPACT FINANCIER SUR VOTRE REVENU À LA RETRAITE?

Votre retraite pourrait être touchée négativement si vous étiez incapable d'épargner ou si vous deviez retirer des sommes pour financer des frais importants (comme par exemple les coûts additionnels pour le rétablissement d'une maladie grave).

Effet d'un retrait de REÉR

Montant actuel dans le REÉR : 345 850 $

Taux présumé de croissance : 6 %

Vos cotisations mensuelles au REÉR : 1 000 $

Votre âge actuel : 43

Estimez le montant que vous pourriez avoir à retirer :

Montant du retrait : 150 000 $

À l'âge : 48

Taux d'imposition : 40 %

Vos épargnes dans le REÉR à 69 ans s'il n'y a aucun retrait : 2 325 873,00 $

Vos épargnes dans le REÉR à 69 ans si ce retrait est effectué : 1 381 746,00 $

Manque à 69 ans : 944 127$

REMBOURSEMENT DES PRIMES

Une assurance Maladies Graves (avec remboursement de primes) équivaut à un placement sûr.

Ce type de produit devrait être considéré comme un outil de planification plutôt qu'un produit d'assurance : soit vous récupérez toutes les primes que vous avez payées, soit vous obtenez le montant d'assurance auquel vous avez souscrit.

L'assurance contre les risques de maladie grave est conçu pour vous procurer la paix d'esprit dont vous avez besoin pour faire face à l'ampleur des coûts consécutifs à une maladie grave et amorcer votre guérison le plus tôt possible.

Pour ses calculs, cet outil suppose une croissance composée annuellement. L'outil suppose que les cotisations mensuelles aux REÉR continueront jusqu'à 69 ans. Il suppose également qu'aucune cotisation ne sera faite dans l'année du retrait. Le taux d'imposition correspond à votre taux marginal d'impôt présumé, qui comprend l'impôt fédéral et l'impôt provincial. Le montant requis pour payer l'impôt sur un retrait est inclus dans le montant du retrait.

L'information contenue sur cette page sert uniquement à des fins d'illustration et elle n'est pas garantie. Nous n'assumons aucune responsabilité quant à son exactitude. Vous devriez entrer des chiffres qui conviennent à votre situation propre. Pour sélectionner un taux présumé de croissance, vous devriez tenir compte de facteurs pouvant influencer votre rendement potentiel, comme vos objectifs de placement, votre tolérance au risque et l'horizon du placement.

FORCE FINANCIÈRE EXCEL :

La force de l'éthique

Depuis plus de 25 ans, FORCE FINANCIÈRE EXCEL a forgé les outils de son développement. Aujourd'hui, elle rayonne dans tout le Québec à travers 7 bureaux régionaux et une équipe de plus de 1000 conseillers.

Avec une philosophie de gestion fondée sur un code d'éthique et des règles de conduite professionnelle très strictes, FORCE FINANCIÈRE EXCEL vise les plus hauts standards en matière de qualité et d'intégrité.

TOUT À UNE SEULE ENSEIGNE

- Assurances de personnes
- Prestations du vivant
- Maladies graves
- Soins de longue durée
- Assurance et rentes collectives
- Investissements Excel
- Prêts hypothécaires
- Planification financière
- Assurance voyage

FORCE FINANCIÈRE EXCEL

Vous visez. Nous ciblons.

www.groupexcel.com

BUREAUX RÉGIONAUX

Brossard 450 923-6044
Gatineau 819 777-9235
Granby 450 776-6533
Laval 450 668-7700
Québec 418 624-8224
Saint-Georges-de-Beauce 418 228-3488
Sherbrooke 819 566-7070

Jean Davignon, OC, GOQ, MD, MSc, FRCP(C), FACP, FACN, FAHA, FRSC
Groupe de Recherche sur les Hyperlipidémies et l'Athérosclérose
Institut de Recherches Cliniques de Montréal

LES CONSÉQUENCES DE L'HYPERLIPIDÉMIE

SI L'ON NE SOUPÇONNE PAS LEUR EXISTENCE, LES HYPERLIPIDÉMIES PASSENT SOUVENT INAPERÇUES, ÉVOLUANT SILENCIEUSEMENT JUSQU'À CE QUE LES CONSÉQUENCES INDÉSIRABLES SE MANIFESTENT OU QU'ELLES SOIENT DÉCOUVERTES FORTUITEMENT LORS D'UNE PRISE DE SANG AU COURS D'UN EXAMEN MENÉ POUR TOUTE AUTRE RAISON.

« La conséquence la plus fréquente des hyperlipidémies est l'athérosclérose qui réduit graduellement le calibre des artères de moyen et gros calibres ou les obstrue complètement. »

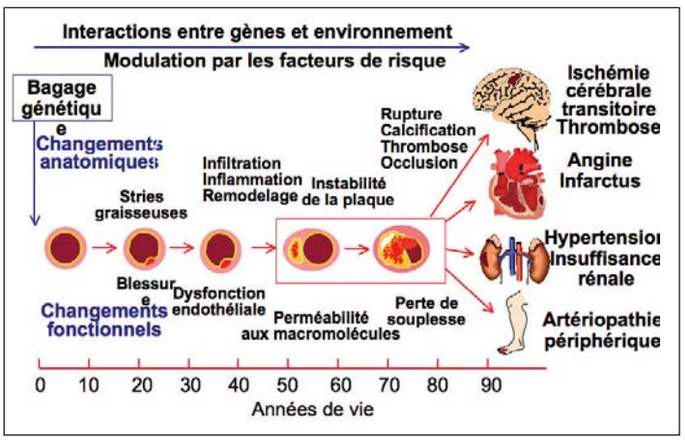
Savoir reconnaître les indices cliniques tels les signes oculaires (arcs cornéens, lipémie rétinienne), cutanés (xanthelasmas, xanthomes divers), vasculaires (souffles artériels, manifestations d'ischémie) ou autres (douleurs abdominales, histoire familiale d'accidents cardiovasculaires) est essentiel pour mettre à jour leur présence. Certaines de ses manifestations peuvent rapidement nous orienter vers un diagnostic provisoire au premier coup d'œil. C'est le cas des xanthomes tendineux (hypercholestérolémie familiale), des xanthomes éruptifs avec douleurs abdominales (hyperchylomicronémie familiale) et des xanthomes plans orangés le long des plis palmaires (dysbetalipoprotéinémie primaire ou type III). Les conséquences morbides varient selon la cause de l'hyperlipidémie et la nature des anomalies des lipoprotéines circulantes qui en découlent. Bien entendu, les niveaux sanguins vont déterminer la gravité autant que la rapidité d'apparition de ces manifestations.

En dehors des effets esthétiques indésirables liés à l'apparition de xanthomes, il existe deux conséquences sérieuses et potentiellement fatales dont on doit se soucier en présence d'une hyperlipidémie primaire. Le danger de **pancréatite** dans les hypertriglycéridémies majeures, en particulier s'il y a un excès de chylomicrons, d'une part et le risque d'athérosclérose associé à une hyperlipidémie athérogène d'autre part. La déficience en lipase lipoprotéique (hyperchylomicronémie familiale) est un exemple type du premier. Dans cette maladie où l'enzyme qui procède à l'épuration plasmatique des particules riches en triglycérides est inefficace, le danger de pancréatite est toujours menaçant même dès l'enfance. L'hyperlipidémie mixte (type V) sévère qui combine chylomicronémie et augmentation des lipoprotéines de très faible densité (VLDL) qui peut survenir chez un diabétique de type 2 mal contrôlé est un autre exemple de forte susceptibilité à la pancréatite. Dans les deux cas, un régime alimentaire riche en graisse et l'ingestion d'alcool sont des facteurs déclenchant et le danger est d'autant plus grand que les triglycérides plasmatiques approchent ou dépassent des niveaux de 50 mmol/L. Une triglycéridémie supérieure à 80 mmol/L peut survenir autour de l'accident pancréatique aigu. Ces cas sont relativement rares cependant.

Sur le plan de la santé communautaire, la conséquence la plus fréquente des hyperlipidémies est l'**athérosclérose** qui réduit graduellement le calibre des artères de moyen et de gros calibres ou les obstrue complètement (**Figure 1**). Selon le tissu (cœur, cerveau, rein, jambe) nourri par l'artère atteinte, et selon la rapidité du processus d'obstruction (une réduction lente du calibre ou l'obstruction soudaine par un caillot sur une plaque athéromateuse avancée ou ayant subi une rupture), les conséquences peuvent varier considérablement dans leur expression clinique. Néanmoins, elles risquent toutes d'être fâcheuses sinon catastrophiques à plus ou moins longue échéance. Les lipoprotéines dont l'augmentation est potentiellement athérogène sont : les lipoprotéines de faible densité (LDL) et leur fraction de petite taille ou oxydées, les VLDL, les lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL) et la lipoprotéine (a) [Lp(a)]. La diminution des lipoprotéines de forte densité (HDL) est aussi athérogène. L'hyperlipidémie, certes, n'est qu'une de plusieurs causes qui prédisposent à l'athérosclérose et ses effets athérogènes propres peuvent être amplifiés par les autres facteurs de risque cardiovasculaires majeurs (hypertension, diabète, tabagisme, obésité, régime riche en gras animal, et phénomènes pro-inflammatoires, auto-immuns ou pro-oxydants, par exemple).

Les conséquences liées au développement de l'athérosclérose peuvent donc être très variées. La **Figure 1** évoque ces conséquences tout en rappelant que le processus athéroscléreux est progressif, soumis aux impératifs de l'environnement (excès de calories et de graisses saturées, manque d'exercice) et aux prédispositions génétiques de l'individu (dyslipidémies, diabète, coagulopathie, vulnérabilité vasculaire ou autre). L'évolution de la plaque agressée par l'hyperlipidémie s'accompagne de changements anatomiques autant que de changements fonctionnels. Sur le plan anatomique, on peut suivre des lésions qui vont grossir progressivement et graduellement envahir la lumière de l'artère. Cette évolution peut se faire longtemps sans bruit car les symptômes n'apparaissent pas tant que l'obstruction ne dépasse pas 50 % de cette lumière, ceci est caractéristique d'une lésion dite *stable*. Dans l'athérosclérose périphérique impliquant les artères des membres inférieurs, elles s'associent à la manifestation plus

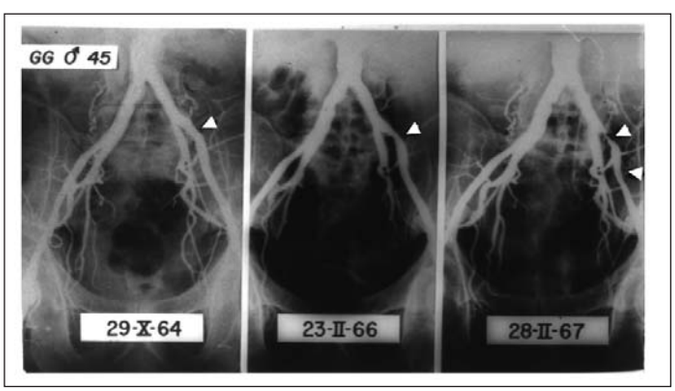
FIGURE 1
Développement de la plaque d'athérome et ses conséquences



« L'hyperlipidémie, certes, n'est qu'une de plusieurs causes qui prédisposent à l'athérosclérose et ses effets athérogènes propres peuvent être amplifiés par les autres facteurs de risque cardiovasculaires majeurs. »

discrète de claudication intermittente avec crampes dans les jambes apparaissant à la marche et disparaissant à l'arrêt avec pause. On voit l'évolution d'une telle lésion à l'angiographie à la **Figure 2**.

FIGURE 2
Évolution pendant 3 ans d'une plaque d'athérome sur la fémorale droite
Les manifestations cliniques sont apparues la troisième année, où l'on peut voir l'importance du degré de sténose et un rétrécissement distal à la lésion originale.



Au niveau du cœur c'est l'angine, du cerveau c'est l'ischémie cérébrale transitoire (parésies, paresthésies, amaurose fugace, étourdissements, etc.) quant au rein, c'est le développement progressif de l'insuffisance rénale ou l'apparition d'une hypertension artérielle d'origine rénovasculaire (**Figure 3**). On peut aussi suivre des lésions qualifiées d'*instables*. Ces lésions évoluent sans modifier la lumière artérielle, elles progressent vers l'adventice, la couche la plus externe, causant un véritable *remodelage* de l'artère, tel qu'on le voit sur la lésion de gauche dans le cadre central de la **Figure 1**. Elles ont été particulièrement bien étudiées grâce à la technique d'ultrasonographie intra-vasculaire (2). Elles sont vulnérables et sujettes à la rupture et à la formation d'un caillot qui peut obstruer l'artère et amener de façon aiguë la nécrose tissulaire de l'organe ou du membre privé d'oxygène, c'est l'infarctus. Les accidents graves par leur ampleur et leurs séquelles tels que la crise cardiaque, l'hémiplégie et la gangrène d'un membre peuvent être ainsi la conséquence abrupte d'une hyperlipidémie qui évolue de façon insidieuse au long cours. Ces lésions instables qui font partie des sténoses des coronaires de moins de 50 % sont responsables de 68 % des infarctus du myocarde. Par ailleurs, envi-

FIGURE 3
Sténose de l'artère rénale droite (flèches) chez un sujet hypertendu

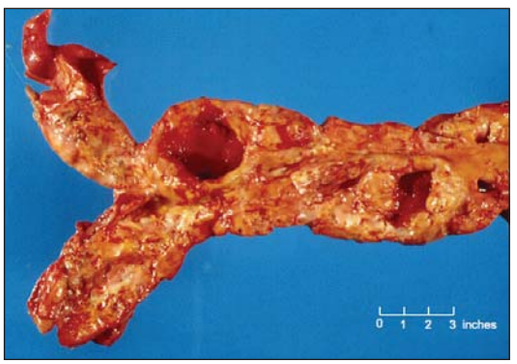
ron 78 % de toutes les thromboses coronariennes fatales sont précipitées par la rupture d'une plaque d'athérome (3). On peut visualiser à quel point le dommage tissulaire peut être important lorsqu'on est confronté avec la gangrène d'un membre telle qu'illustrée à la **Figure 4**.

Enfin, il faut se rappeler que la dysfonction endothéliale (**Figure 1**) est un précurseur précoce de l'athérosclérose et a été corrélée avec l'incidence éventuelle de coronaropathie. La conséquence fonctionnelle de cet état est une réponse paradoxale de vasoconstriction lorsqu'une artère est perfusée avec de l'acétylcholine alors que son endothélium devrait répondre par une relâche d'oxyde nitrique et causer une vasodilatation. Ce phénomène correspond à une activation de l'endothélium artériel dont les propriétés sont altérées de façon à favoriser l'expression des molécules favorisant l'adhérence des monocytes circulants et leur recrutement éventuel dans l'intima, une étape précoce de l'athérosclérose. Cette notion est importante, car elle rappelle que l'hyperlipidémie endommage la paroi artérielle de façon constante bien avant que le médecin prenne connaissance des premières manifestations cliniques et souligne la nécessité d'agir le plus tôt possible et de façon soutenue pour réduire l'excès de lipides sanguins. De plus, la gravité de la dysfonction est proportionnelle au nombre de facteurs de risque. La dysfonction endothéliale, heureusement, est réversible. Il n'est pas nécessaire au praticien de recourir aux techniques spécialisées de mesure de cette dysfonction, car le lien est bien établi entre l'hyperlipidémie et ce problème, et il peut présumer de son existence en présence d'une hyperlipidémie athérogène.

Une hypercholestérolémie majeure, telle que l'on rencontre dans l'hypercholestérolémie familiale secondaire à une déficience du récepteur pour les LDL, nous familiarise avec l'importance de la mesure du cholestérol lié à ces lipoprotéines (LDL-C). Dans cette maladie, l'athérosclérose est rapidement évolutive et peut se solder par des lésions

FIGURE 4
Gangrène du pied post-obstruction artérielle chez une dame de 77 ans

FIGURE 5
Athérome aorto-fémoral massif avec lésions anévrismales



massives. La crise cardiaque peut survenir dans la vingtaine ou la trentaine chez l'hétérozygote et encore plus tôt chez l'homozygote. Chez ce dernier, les dépôts de cholestérol peuvent contribuer à la sténose de la valve aortique, une de ses complications typiques. Dans cette maladie, aucun lit artériel n'est épargné et la susceptibilité aux facteurs de risque athérogènes est accrue. La **Figure 5**, tirée d'un atlas sur les hyperlipidémies primaires (1) qui vient de paraître, illustre bien la gravité de l'athérome lié à l'hypercholestérolémie. ■

RÉFÉRENCES

1. *Davignon J & Dufour R. Primary hyperlipidemias: An atlas of investigation and diagnosis. Clinical Publishing, Oxford, UK, July 2007, 128 pages.*

2. Kahlon, J.P.S.; Torey, J.; Nordstrom, C.K.; LaLonde, T.A.; Ali, A.; Schreiber, T.L.; Ogawa, T. Maciejko, J.J. Rosman, H. Gardin, J.M. *The impact of coronary artery disease risk factors on intravascular ultrasound-derived morphologic indices of human coronaries. Echocardiogr. J. Cardiovasc. Ultrasound Allied Tech.* 23 (4):308-311, 2006.

3. Falk E. *Pathogenesis of atherosclerosis. J. Am. Coll. Cardiol.* 47 (8):C7-C12, 2006.

« L'hyperlipidémie endommage la paroi artérielle de façon constante bien avant que le médecin prenne connaissance des premières manifestations cliniques et souligne la nécessité d'agir le plus tôt possible et de façon soutenue pour réduire l'excès de lipides sanguins. »

Le poids de l'évidence

PrCOVER

perindopril erbumine

Administrés pendant la grossesse, les inhibiteurs de l'ECA peuvent provoquer des lésions ou même la mort du fœtus. Lorsque la grossesse est constatée, le traitement par Coversyl® doit être interrompu le plus tôt possible. La présence dans le lait maternel de concentrations d'inhibiteurs de l'ECA a été rapportée. L'administration d'inhibiteurs de l'ECA durant l'allaitement n'est pas recommandée.

Hypertension, antécédent d'infarctus du myocarde et maladie coronaire stable : L'innocuité du perindopril a été évaluée dans le cadre de l'étude EUROPA. Il s'agissait d'une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo, ayant inclus 12 218 patients atteints de maladie coronaire stable; la majorité des patients étaient hypertendus et/ou avaient survécu à un infarctus du myocarde. Le taux global d'arrêt du traitement était d'environ 22 % dans les deux groupes (perindopril et placebo). Les raisons les plus courantes d'arrêt de traitement, qui étaient plus fréquentes dans le groupe Coversyl® que dans le groupe placebo, étaient la toux, l'intolérance au traitement et l'hypotension.

En cas d'insuffisance rénale, la posologie de Coversyl® doit être ajustée. Les doses ci-dessous sont recommandées :

Clairance de la créatinine	**Posologie recommandée**
Entre 30 et 60 ml/min	2 mg par jour
Entre 15 et 30 ml/min	2 mg un jour sur deux
< 15 ml/min	2 mg le jour de la dialyse

Le suivi médical de ces patients inclut un contrôle périodique des concentrations de potassium et de créatinine.

La monographie du produit est fournie sur demande.

SYL® 8 mg

Une fois par jour

NOUVELLE INDICATION

POUR LA RÉDUCTION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE CHEZ LES HYPERTENDUS OU EN POST-INFARCTUS DU MYOCARDE

Il a été démontré que Coversyl® réduisait le risque de mortalité cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non fatal et d'arrêt cardiaque chez les patients atteints d'hypertension légère à modérée et de maladie coronaire stable, ou chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde (datant de plus de 3 mois) et une maladie coronaire stable, lorsqu'il est administré en plus d'un traitement conventionnel tel que les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, les bêtabloquants, les agents hypolipidémiants, les nitrates, les antagonistes calciques ou les diurétiques.

Chez les patients atteints d'hypertension et de maladie coronaire stable ou ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et une maladie coronaire stable, les comprimés de Coversyl® (perindopril erbumine) doivent être administrés, de préférence tôt le matin, à une dose initiale de 4 mg une fois par jour pendant 2 semaines, puis augmentés selon la tolérance jusqu'à une dose d'entretien de 8 mg une fois par jour. Chez les patients âgés (> 70 ans), les comprimés de Coversyl® doivent être administrés à une dose de 2 mg une fois par jour la première semaine, puis à une dose de 4 mg une fois par jour la deuxième semaine et ensuite à une dose d'entretien de 8 mg une fois par jour selon la tolérance.

SERVIER CANADA

© 2007 Servier Canada Inc., 235, boulevard Armand-Frappier, Laval (Québec) H7V 4A7
® MD Servier Canada Inc.

R&D CCPP

LES FACTEURS CAUSANT LES DYSLIPIDÉMIES EN PRATIQUE COURANTE

Jean-Claude Tardif
MD, FRCPC, FACC
Directeur, Centre de Recherche Institut de Cardiologie de Montréal
Professeur titulaire de médecine
Chaire de recherche Pfizer et des Instituts de Recherche en Santé du Canada en athérosclérose
Université de Montréal

« Les facteurs de risque classiques de l'athérosclérose sont le tabagisme, l'hypertension artérielle, le diabète, les dyslipidémies, l'obésité, la sédentarité et l'histoire familiale d'athérosclérose prématurée.

L'athérosclérose demeure la première cause de mortalité dans le monde. Les facteurs de risque classiques de l'athérosclérose sont le tabagisme, l'hypertension artérielle, le diabète, les dyslipidémies, l'obésité, la sédentarité et l'histoire familiale d'athérosclérose prématurée. Les dyslipidémies peuvent être de nature endogène, les formes primaires, ou de causes secondaires. Les formes secondaires de dyslipidémies sont fréquentes et leurs causes multiples; elles font l'objet de ce bref article. Certaines formes secondaires de dyslipidémies causent une hypercholestérolémie, d'autres une hypertriglycéridémie, et certaines autres causent parfois à la fois une hypercholestérolémie et une hypertriglycéridémie. Les formes secondaires de dyslipidémies peuvent être classifiées selon qu'elles résultent d'habitudes de vie déficientes, de médicaments ou de pathologies.

Les mauvaises habitudes alimentaires sont parmi les causes les plus fréquentes de dyslipidémies. En effet, la mauvaise nutrition, fréquemment associée à un surpoids et à une augmentation de la graisse viscérale, va le plus souvent être associée à un profil lipidique anormal marqué par une hypertriglycéridémie, un taux de HDL-cholestérol abaissé, et une légère élévation du LDL-cholestérol plasmatique. Par ailleurs, cette triade athérogène va le plus souvent s'accompagner de particules LDL qui sont petites et denses et qui favorisent le processus de l'athérosclérose.

Toutefois, tous les obèses ne sont pas hypertriglycéridémiques (ou dyslipidémiques) et tous les hypertriglycéridémiques ne sont pas obèses. La correction d'un léger excédent de poids amènera souvent une amélioration ou même une correction de la dyslipidémie. D'ailleurs, quelle que soit la cause de la dyslipidémie, le traitement passe d'abord par une normalisation du poids, du tour de taille et une réduction de l'obésité viscérale.

D'autres patients, sans être obèses, pourront être hypertriglycéridémiques à cause d'une consommation excessive de certains types d'aliments, comme les sucres libres présents dans les pâtisseries, les liqueurs douces et les confiseries. Une consommation excessive d'aliments riches en acides gras saturés et en cholestérol peut aussi causer une hypercholestérolémie.

Pour ce qui est des médicaments, les anovulants et les suppléments d'oestrogènes sont les médicaments qui sont le plus souvent associés à une hyperlipidémie. Par ailleurs, les diurétiques de type thiazide, les bêtabloquants et les corticostéroïdes sont également la source possible de dyslipidémies secondaires. Certains agents anti-viraux pour traiter le VIH peuvent également résulter en une dyslipidémie importante qui augmente le risque d'athérosclérose.

L'obésité, le diabète et l'hypothyroïdie sont les pathologies les plus fréquemment associées aux dyslipidémies secondaires, les deux premières étant souvent liées et la conséquence de mauvaises habitudes alimentaires. Le diabète avec hyperinsulinisme s'accompagne d'une surstimulation de la synthèse des particules VLDL et, par conséquent, des triglycérides. Comme c'est le cas pour le myxoedème, l'hypothyroïdie frustre, c'est-à-dire sans répercussions cliniques notables, s'accompagne souvent d'une hypercholestérolémie et/ou d'une hypertriglycéridémie. La mesure de la TSH fait d'ailleurs partie du bilan de base d'un patient avec dyslipidémie; en outre, il faut toujours suspecter une nouvelle hypothyroïdie lorsqu'un patient généralement bien contrôlé par son traitement pharmacologique n'atteint soudainement plus les cibles thérapeutiques. Dans une telle circonstance, une mauvaise compliance médicamenteuse doit également être soupçonnée et activement recherchée. L'hypercholestérolémie associée à l'hypothyroïdie est surtout secondaire à défaut d'élimination des particules LDL.(**Tableau 1**)

Il n'est pas rare qu'une forme primaire et une forme secondaire de dyslipidémie coexistent. Dans de tels cas, la dyslipidémie s'en verra amplifiée. Par exemple, un patient avec une hyperlipidémie combinée qui développe une hypothyroïdie pourra voir sa cholestérolémie majorée de façon importante. Lorsque l'hypothyroïdie sera corrigée, le traitement diététique et pharmacologique (hypolipidémiant) permettra alors d'obtenir une bien meilleure réponse pharmacologique. Face à des formes pures de dyslipidémies secondaires comme une hypothyroïdie isolée, la correction de la pathologie sous-jacente entraînera une normalisation des lipides sériques.

Quant au HDL-cholestérol, certains facteurs en font augmenter et d'autres diminuer leur taux circulant (**Tableau 2**). Les facteurs communs associés à des taux abaissés de HDL-cholestérol sont le sexe masculin, le tabagisme, l'obésité et le diabète. En contrepartie, les facteurs non pharmacologiques pouvant être associés à des taux circulants plus élevés de HDL-cholestérol sont le sexe féminin, les oestrogènes, l'exercice physique et la consommation modérée d'alcool. De façon pratique, chez des patients avec des taux abaissés de HDL-cholestérol, l'arrêt du tabagisme, la perte de poids et l'exercice physique vont faire augmenter les taux circulants de HDL-cholestérol. Ces modifications sont particulièrement importantes puisque les approches pharmacologiques ciblant le HDL-cholestérol actuellement disponibles sont peu puissantes ou relativement mal tolérées.

En conclusion, l'investigation de tout patient dyslipidémique doit inclure la recherche de formes secondaires et en particulier le diabète, l'hypothyroïdie, une pathologie rénale ou hépatique. ■

« Les mauvaises habitudes alimentaires sont parmi les causes les plus fréquentes de dyslipidémies. »

Tableau 1
FORMES SECONDAIRES DE DYSLIPIDÉMIES

	HYPERCHOLESTÉROLÉMIE	HYPERTRIGLYCÉRIDÉMIE
Diabète	*	**
Obésité	*	**
Hypothyroïdie	**	*
Acromégalie		*
Anorexie nerveuse	*	
Syndrome néphrotique	*	*
Urémie		*
Dysglobulinémie	*	*
Cholestase	*	
Porphyrie	*	
Corticostéroïdes	*	**
Contraceptifs oraux		*
Oestrogènes		*
Alcool		*

Tableau 2
FACTEURS INFLUENÇANT LE TAUX CIRCULANT DE HDL-CHOLESTÉROL

HDL AUGMENTÉES	HDL DIMINUÉES
Sexe féminin	Sexe masculin
Oestrogènes	Androgènes
Hyperalphalipoprotéinémie	Diabète
Exercices physiques	Obésité
Alcool (modérément)	Tabagisme
	Hypertriglycéridémie

Pour un meilleur contrôle des facteurs de risque modifiables : UNE CLINIQUE SPÉCIALISÉE MULTIDISCIPLINAIRE

Chantal Pharand, B.Pharm., Pharm.D., BCPS
Pharmacienne
Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

Professeur titulaire et Vice-doyenne aux études, Faculté de Pharmacie, Université de Montréal

Jean G. Diodati, MD
Cardiologue et Chef de l'unité coronarienne Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

Professeur agrégé de clinique Faculté de Médecine, Université de Montréal

LES DYSLIPIDÉMIES

Les maladies cardiovasculaires, et particulièrement la maladie coronarienne, constituent la principale cause d'hospitalisation et de décès au Canada, et le risque de présenter une maladie coronarienne à l'âge de 40 ans est de un sur deux chez les hommes et de un sur trois chez les femmes. Les principaux facteurs de risque modifiables contribuant au développement de cette maladie incluent le tabagisme, l'hypertension, le diabète, l'obésité et les dyslipidémies, et ils sont présents chez 80 % à 90 % des patients qui développent la maladie coronarienne. Or, environ une personne sur huit au Canada présente au moins un de ces facteurs de risque et une personne sur 10 en présente au moins trois. Par ailleurs, l'absence de facteurs de risque de maladie coronarienne chez un patient de 50 ans est associée à un très faible risque de développer une maladie cardiovasculaire et à une survie significativement augmentée. Par conséquent, le dépistage des facteurs de risque de maladie coronarienne et leur traitement agressif sont primordiaux.

LIGNES DIRECTRICES DE LA SOCIÉTÉ CANADIENNE DE CARDIOLOGIE

Dépistage

En 2006, la Société canadienne de cardiologie publiait ses dernières recommandations pour diagnostiquer et traiter la dyslipidémie et prévenir la maladie cardiovasculaire. Afin d'initier rapidement un traitement chez les patients qui en auraient

TABLEAU 1
PERSONNES POUR LESQUELLES UN DÉPISTAGE DE DYSLIPIDÉMIE EST RECOMMANDÉ

Tous les hommes ≥ 40 ans et les femmes post-ménopausées ou ≥ 50 ans - bilan lipidique complet tous les 1 à 3 ans, s'il y a présence d'un des facteurs de risque suivant :

- diabète sucré
- tabagisme
- hypertension
- obésité abdominale (tour de taille > 102 cm chez les hommes ou > 88 cm chez les femmes
- histoire familiale de maladie coronarienne prématurée
- stigmate d'hyperlipidémie (exemple : xanthome)
- angine à l'effort, dyspnée, dysfonction érectile, claudication, maladie rénale chronique, ou
- évidence d'athérosclérose

Les enfants ayant une histoire familiale d'hypercholestérolémie sévère ou de chylomicronémie.

« Les maladies cardiovasculaires, et particulièrement la maladie coronarienne, constituent la principale cause d'hospitalisation et de décès au Canada. »

besoin, un dépistage est recommandé chez certaines personnes (**Tableau 1**). Ce dépistage devrait être constitué d'un bilan lipidique complet à jeun, incluant triglycérides, cholestérol total (CT), cholestérol-LDL (C-LDL), et cholestérol-HDL (C-HDL).

Évaluation du risque

Afin de déterminer le traitement approprié, le risque de développer un infarctus du myocarde non fatal ou de décéder de cause coronarienne doit tout d'abord est évalué. On reconnaît 3 catégories de risque :

a) les patients à haut risque incluent ceux qui souffrent de maladie coronarienne, de maladie vasculaire cérébrale ou de maladie artérielle périphérique, les patients qui ont une maladie rénale chronique, les adultes diabétiques et les patients asymptomatiques chez qui le risque de décès par maladie coronarienne ou d'infarctus du myocarde non fatal est de 20 % ou plus à 10 ans;

b) les patients à risque modéré présentent un risque à 10 ans d'au moins 10 % mais inférieur à 20 %;

c) les patients considérés à faible risque présentent un risque à 10 ans de moins de 10 %. Le risque d'infarctus du myocarde non fatal ou de décès coronarien à 10 ans peut être évalué par le *Framingham Risk Score*. Un outil web permettant le calcul du risque à 10 ans peut être retrouvé sur le site internet ***http://hp2010.nhlbihin.net/atpiii/calculator.asp?usertype=prof.***

Traitement

La modification des habitudes de vie et l'utilisation de médicaments visant le contrôle des facteurs de risque de maladie coronarienne constituent la pierre angulaire de la prévention primaire et secondaire. Par contre, il existe un écart important entre les soins optimaux et réels prodigués aux patients et les cibles thérapeutiques.

TABLEAU 2
CATÉGORIES DE RISQUE ET VALEURS CIBLES

Catégories de risque	Risque de maladie coronarienne à 10 ans	Recommandations
Haut risque	≥ 20 %, ou histoire de diabète ou toute maladie athérosclérotique	*Cibles thérapeutiques :* • Cible primaire : C-LDL < 2.0 mmol/L • Cible secondaire : CT/C-HDL < 4.0
Risque modéré	10 à 19 %	*Traiter si :* C-LDL ≥ 3.5 mmol/L ou CT/C-HDL ≥ 5.0
Faible risque	< 10 %	*Traiter si :* C-LDL ≥ 5.0 mmol/L ou CT/C-HDL ≥ 6.0

Chez les patients à risque faible ou modéré, on devrait viser une diminution des concentrations de C-LDL d'environ 40 %.

Selon les nouvelles recommandations de la Société canadienne de cardiologie, un traitement hypolipidémiant devrait être initié chez les patients selon le bilan lipidique obtenu et le risque de maladie coronarienne à 10 ans (**Tableau 2**). Ainsi, on devrait être plus agressif avec les patients présentant un risque élevé ou souffrant déjà de maladie coronarienne, par exemple.

La modification des habitudes de vie demeure la première étape de thérapie pour les patients présentant un risque faible ou modéré de maladie coronarienne. Une attention particulière devrait être portée au contrôle du poids, à l'exercice régulier et à la cessation tabagique.

L'obésité (indice de masse corporelle [IMC] > 30 kg/m^2) a augmenté de façon importante au cours des 20 dernières années au Canada, passant de < 7 % en 1985 à > 15 % en 2004, et constitue un facteur de risque majeur de maladie coronarienne. En fait, l'obésité serait associée au développement de diabète de type 2 et d'hypertension, et à une augmentation des TG et une diminution du C-HDL. Ainsi, le but visé chez nos patients devrait être un tour de taille < 94 cm chez les hommes et < 80 cm chez les femmes, et un IMC au moins < 27 kg/m^2 et < 25 kg/m^2 idéalement. Par ailleurs, les patients devraient adopter des habitudes alimentaires saines.

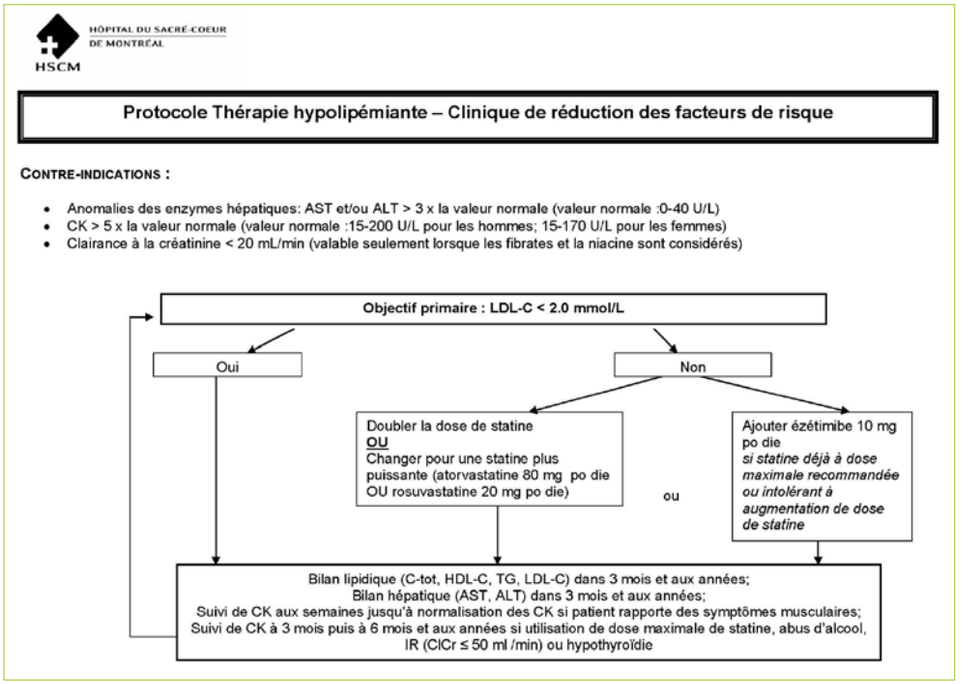
Finalement, l'exercice physique constitue une autre composante importante de la prévention car le risque de maladie coronarienne chez les patients physiquement actifs est 2 fois moins élevé que chez les patients sédentaires, indépendamment des autres facteurs de risque. L'exercice physique a des bénéfices à plusieurs niveaux en diminuant le risque de diabète, d'hypertension et d'hypertriglycéridémie et en améliorant les concentrations plasmatiques de C-HDL. Ainsi, tous les gens devraient faire de l'activité physique régulière, soit au moins 30 minutes d'exercice d'intensité modérée tous les jours.

Malgré que la prévalence de tabagisme ait beaucoup diminué, des efforts additionnels doivent être entrepris à cet égard, particulièrement envers les jeunes. Par ailleurs, des études récentes confirment que la cessation tabagique résulte en une diminution de 36 % du risque de décès par maladie coronarienne.

En plus des modifications des habitudes de vie, le traitement pharmacologique de la dyslipidémie est nécessaire d'emblée chez les patients à haut risque de maladie coronarienne et chez les patients à risque faible ou modéré qui n'auraient pas répondu suffisamment aux modifications habituelles des habitudes de vie. La majorité des patients atteindront les valeurs cibles de C-LDL avec une statine en monothérapie. Certains patients pourraient nécessiter l'addition d'un autre agent qui inhibe l'absorption du cholestérol (ézétimibe) ou la réabsorption des sels biliaires (cholestyramine ou colestipol). Par ailleurs, si un C-LDL élevé était associé à un C-HDL bas, la combinaison d'une statine avec la niacine est très effi-

« La modification des habitudes de vie demeure la première étape de thérapie pour les patients présentant un risque faible ou modéré de maladie coronarienne. »

FIGURE 1



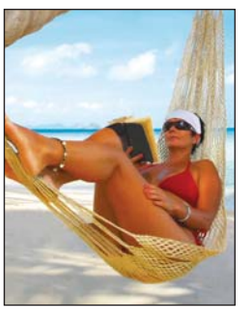
cace pour améliorer le bilan lipidique. Pour les patients qui ne tolèreraient pas ou ne seraient pas candidats à la niacine et qui présenteraient une hypertriglycéridémie malgré une thérapie avec une statine, la combinaison d'une statine et d'une fibrate pourrait être utilisée avec un suivi étroit, pour autant que les patients ne présentent aucune contre-indication.

CLINIQUE DE FACTEURS DE RISQUE DE L'HÔPITAL DU SACRÉ-CŒUR DE MONTRÉAL

Afin d'améliorer la prévention secondaire chez nos patients coronariens, une clinique interdisciplinaire de réduction des facteurs de risque a vu le jour à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal à l'automne 2006. Cette clinique vise à optimiser le contrôle de six facteurs de risque majeurs de maladie coronarienne, soit la dyslipidémie, l'hypertension, le diabète, le tabagisme, l'obésité et la sédentarité. La clinique est principalement constituée d'un cardiologue, d'une pharmacienne et d'une infirmière, auxquels s'ajoutent divers spécialistes en consultation (endocrinologue, nutritionniste, clinique de cessation tabagique, spécialiste de l'exercice).

Bien que plusieurs cliniques de ce genre existent, la clinique de facteurs de risque de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal présente un mode d'opération quelque peu particulier. En effet, comme les ressources médicales étaient plutôt limitées, il avait été décidé dès sa conception que la clinique serait principalement gérée par le pharmacien. Ainsi, lors de la première visite à la clinique, le patient rencontre conjointement le cardiologue et le pharmacien qui déterminent ensemble les objectifs thérapeutiques par rapport aux six facteurs de risque précités. Par la suite, les suivis se font à la clinique selon un protocole établi par le pharmacien qui ajuste la thérapie en fonction des cibles prédéterminées et des effets secondaires que le patient pourrait présenter et fait l'enseignement nécessaire. Un exemple du protocole de thérapie hypolipémiante est présenté à la **Figure 1**. Au besoin, des analyses de laboratoire ou des consultations avec les différents spécialistes contribuant à la clinique sont demandées par le pharmacien. Par ailleurs, l'infirmière s'assure d'organiser les visites à la clinique, fait aussi de l'enseignement et répond aux appels des patients.

En conclusion, il est primordial pour tous les professionnels de la santé impliqués d'assurer un suivi optimal des patients dyslipidémiques afin que les cibles thérapeutiques soient atteintes et que les risques associés à cette condition soient minimisés. ■



DES VACANCES SANS IMPRÉVUS

À VOUS L'AIR FRAIS, LE CIEL BLEU, LA DOUCE BRISE… CES QUELQUES JOURS DE PARADIS LOIN DES TRACAS DU QUOTIDIEN, VOILÀ DÉJÀ LONGTEMPS QUE VOUS LES PRÉPAREZ, N'EST-CE PAS? MAIS AVANT DE PARTIR, ÊTES-VOUS SÛR D'AVOIR PRIS TOUTES LES PRÉCAUTIONS REQUISES POUR QUE CES VACANCES NE TOURNENT PAS EN EAU DE BOUDIN?

par Nicolas Parson
Conseiller planification stratégique et marketing

PARTIR L'ESPRIT TRANQUILLE

Des vacances d'enfer, voilà le risque qu'on court si on laisse le hasard être totalement maître du jeu. Aussi vaut-il mieux ne pas juste se fier à sa bonne étoile. Il faut prendre certaines précautions lorsque l'on voyage à l'étranger et que l'on s'absente de son domicile pour un certain temps.

À LA MAISON

Toutes les polices d'assurance habitation sur le marché comportent des obligations que les assurés doivent remplir lorsqu'ils quittent leur domicile pour plusieurs jours. Certaines de ces mesures sont stipulées en toutes lettres au contrat, alors que d'autres, qui tombent sous le sens commun (exemple : verrouiller les portes de sa maison quand on s'en absente), sont implicites. Ne pas respecter les unes ou les autres peut mener à un déni de couverture pour cause de grossière négligence. Voici donc quelques conseils pour ne pas vous retrouver dans une situation fâcheuse.

Lorsque vous vous absentez pour plusieurs jours, demander à un voisin ou à toute autre personne de confiance de veiller sur votre maison et ce, quelle que soit la saison. Afin de ne pas dévoiler votre absence, cette personne doit, selon les stipulations de votre police, ramasser le courrier, les dépliants publicitaires et les journaux, et allumer (et éteindre) les lumières des entrées.

Que l'assureur l'exige ou non, il serait prudent de demander également à cette personne de tondre la pelouse et de stationner sa voiture dans votre entrée. Aussi, avant de partir, prenez soin de ranger les objets et documents de valeur dans un coffret de sûreté, de ne pas garder d'argent à la maison, de fermer vos stores et vos rideaux et, enfin, de vous assurer que votre résidence ait l'air habitée (en munissant par exemple quelques lampes de minuteries).

EN VOYAGE

Assurance voyage

Si vous partez à l'étranger en compagnie de vos enfants et que vous souscrivez une assurance voyage familiale, prenez soin de vous informer des exclu-

sions que comporte la police. Si vos enfants ne sont pas étudiants à temps plein ou qu'ils ne vivent pas sous le même toit que vous, il se pourrait qu'ils soient exclus. Les poupons, les femmes enceintes, les activités sportives extrêmes et plusieurs autres risques peuvent également être l'objet de restrictions. Enfin, prenez garde à ce que les assureurs appellent les « conditions préexistantes », soit les maux, faiblesses et maladies déjà déclarés (exemple : asthme, souffle au cœur, etc.), car ces conditions sont habituellement exclues. Certains assureurs acceptent parfois de les couvrir. De toute façon, si vous avez une telle affection, vous devez en informer l'assureur.

Assurance automobile

Si vous prévoyez prendre votre automobile pour voyager aux États-Unis, n'oubliez pas d'aviser votre courtier afin qu'il puisse ajuster votre assurance automobile en conséquence, notamment en ce qui concerne :

- **l'assurance collision :** si vous n'en avez pas déjà, et que votre voiture est endommagée lors d'un accident pour lequel vous n'êtes pas responsable, vous n'aurez pas à intenter de poursuites en sol américain et pourrez présenter votre réclamation à votre assureur;

- **la responsabilité civile :** le courtier va réviser à la hausse votre montant de protection afin de pouvoir vous assurer adéquatement. En effet, aux États-Unis, le « no-fault » n'existe pas. Les victimes d'accidents de la route peuvent poursuivre devant les tribunaux toute personne qu'elles estiment responsables de leurs blessures. Et les indemnités qu'elles se voient accorder dépassent souvent l'entendement. C'est pourquoi vous avez besoin d'un montant de protection supérieur (de 2 à 5 millions de dollars, au choix).

DALE · PARIZEAU LM
Cabinet de services financiers

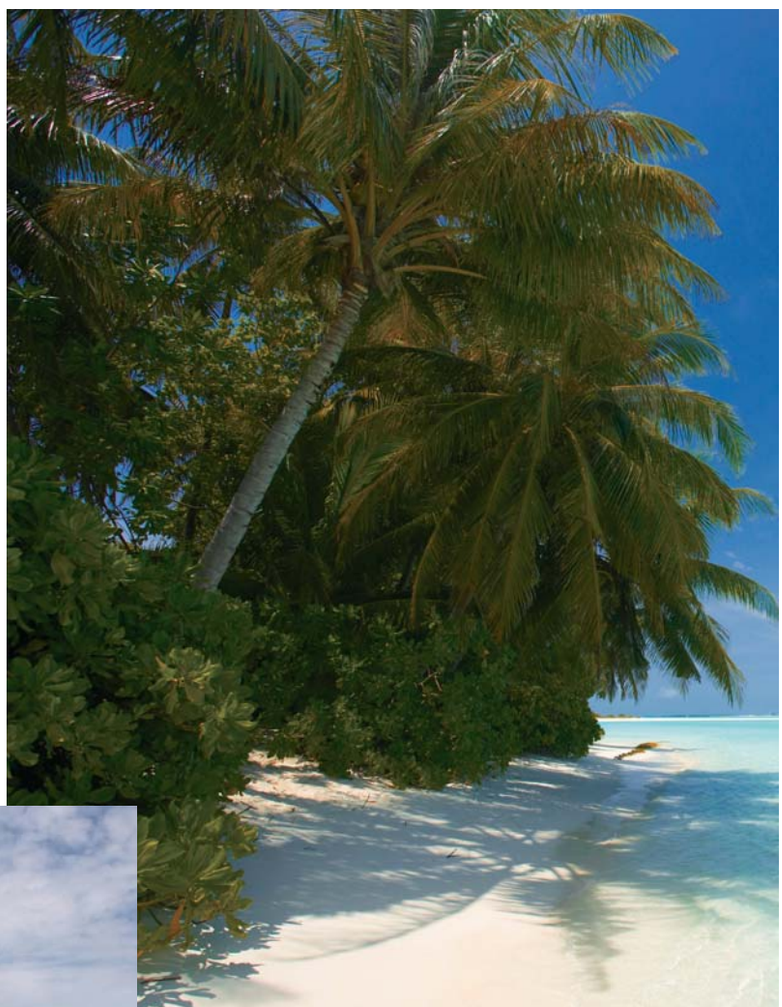
LES ÎLES TURQUOISES
Le paradis des plongeurs

ANCIEN REPAIRE DE CORSAIRES, LES ÎLES TURQUOISES (TURKS ET CAÏCOS) SONT L'ENDROIT DE VILLÉGIATURE PAR EXCELLENCE POUR LES VACANCIERS DÉSIREUX DE SE REPOSER EN TOUTE QUIÉTUDE, MAIS SURTOUT, POUR LES AMATEURS DE PLONGÉE.

Par Kathleen Michaud

Situées dans le prolongement des Bahamas**,** dans l'océan Atlantique, les Îles Turquoises comprennent plus de 40 îles. Huit d'entre elles sont habitées : Grand Turk, Salt Cay, South Caicos, Providenciales, Middle Caicos, North Caicos, Parrot Cay et Pine Cay. La destination touristique principale est l'île de Provinciales (Provo). La capitale de Cockburn est située sur Grand Turk.

Avec plus de 380 km de plages sablonneuses donnant sur une mer aux eaux claires et limpides, les îles sont idéales pour la baignade et le farniente. En bordure des plages on trouve l'un des plus longs récifs de corail de la planète. Selon la période de l'année, dauphins, raies, barracudas, mérous, éponges et tortues marines abondent dans les eaux chaudes pour le plus grand plaisir des plongeurs.



« Le nom de Turks est un dérivé du cactus indigène Head fez, et Caïcos provient du terme lucayen caya hico, qui signifie collier d'îles. »

UN PEU D'HISTOIRE…

Le nom de Turks est un dérivé du cactus indigène *Head fez,* et Caïcos provient du terme lucayen *caya hico*, qui signifie collier d'îles. Les indiens Taino furent les premiers à découvrir les îles, suivis plus tard par les Lucayens. Certains historiens affirment que c'est Christophe Colomb qui a découvert les îles en 1492, alors que d'autres disent que c'est Ponce de Leon qui est arrivé le premier. Au XVII[e] siè-

cle, les premiers colons arrivèrent des Bermudes accompagnés d'esclaves pour ratisser le sel. L'économie de l'île a longtemps reposé sur les plantations de coton et de sisals jusqu'à ce qu'un terrible ouragan dévaste l'agriculture.

CUISINE

Les plats locaux sont d'influence caribéenne. Les fruits de mer assaisonnés d'épices exotiques sont bien sûr au menu. La conque est la plus populaire et elle est apprêtée de nombreuses façons. On sert régulièrement le homard, qui est l'une des principales exportations du pays. Les poissons servis sont le vivanneau, le thon ou le poisson cochon. On trouve également au menu le poulet, les côtes levées, la chèvre au cari, le hominy (gruau de maïs), les pois, le riz et le jerking jamaïcain. Un des plats cuisinés le week-end est le poisson bouilli avec le Johnnycake (crêpe). Les boissons populaires comprennent le rhum punch, fabriqué avec le rhum local Lucayan, le rhum à la noix de coco, le jus d'orange, le jus d'ananas et le sirop de grenadine. Pour vos repas, vous pourrez choisir parmi les 70 restaurants de l'archipel.

NATURE PARADISIAQUE

Les îles comprennent de nombreux sites écologiques protégés, surtout des marais, où se reproduisent plusieurs espèces d'animaux : les tortues de mer, les grosses carpes, les raies manta, les oiseaux aquatiques. De janvier à mars, on peut apercevoir 2 500 baleines à bosses dans leur migration vers des lieux de reproduction. Durant cette période, les plongeurs peuvent entendre leurs chants. Une fois par mois, quelques jours suivant la pleine lune, les vers luisants marins illuminent les eaux durant leurs rituels d'accouplement. L'iguane des rochers de Turks et Caïcos, un reptile inoffensif, est unique aux îles. On en compte environ 50 000. Aussi, il n'est pas rare d'apercevoir des dauphins à proximité des plages.

CE QU'IL FAUT SAVOIR...

Climat : tropical tempéré. La température varient entre 29 et 32 °C de juin à octobre et entre 27 et 29 °C de novembre à mai. Un vent continuel des alizés garde le climat confortable. La saison des pluies est de juin à novembre. La température de l'eau varie entre 23 et 30 °C. La saison des ouragans s'étend du 1er juin au 30 novembre.

Formalités : passeport.

Vaccins : aucun obligatoire.

Langue : anglais.

Monnaie : dollar américain. Le dollar canadien peut être échangé dans les nombreuses banques et bureaux de changes. Quelques guichets bancaires sont disponibles dans les régions plus populeuses. Les principales cartes de crédit et les chèques de voyage sont acceptés, mais les petits magasins en ville ne les prennent pas toujours, alors il est préférable d'avoir un peu de comptant sur soi.

Électricité : 110 V, prises américaines.

Habitants : descendants d'esclaves africains, les habitants, appelés Belongers, sont très amicaux et religieux.

Eau : bien que l'eau du robinet soit potable, il est préférable de boire l'eau embouteillée.

Aussi... Comme il y a beaucoup de moustiques dans les îles, il vaut mieux apporter un insectifuge.

Les Îles Turquoises sont assez sécuritaires puisque leur taux de criminalité est bas. Une taxe de départ d'environ 35 $ US par personne (deux ans et plus) doit être acquittée avant de quitter les îles. Il n'y a pas de taxe de vente sur la marchandise. Les hôtels chargent une taxe d'occupation de 10 % ainsi que des frais de service de 10 % à 15 %. Les restaurants ajoutent une taxe gouvernementale de 10 % et les pourboires ne sont pas inclus dans la facture.

Il n'y a pas de code vestimentaire aux îles, même dans la majorité des restaurants.

ET EN AVANT LA MUSIQUE !

La musique nationale des îles Turquoises est appelée Ripsaw Music (ou Rake et Scrape). Les instruments de base utilisés sont la scie, le tambour en peau de chèvre, l'accordéon, les maracas et la guitare acoustique. Le reggae jamaïcain, le calypso bahamien et le soca jouent tous un rôle important sur la scène musicale locale. On danse beaucoup dans les îles. Le style le plus populaire est le Winin, qui consiste à se déhancher en cercle, d'arrière et de haut en bas.

ACTIVITÉS ET ATTRACTIONS

Outre la nage et la plongée, il y a une foule de sports à faire dans les îles : le kayak, la planche à voile, le ski aquatique, la moto marine, le parasailing, le parachute, l'équitation, la bicyclette, le tennis, l'escalade, le golf et la voile. Vous pouvez aussi assister aux matchs sportifs locaux de basket-ball, de cricket ou de soccer.

Les excursions en haute mer sont populaires. Voici quelques attractions populaires :

Observation d'oiseaux : flamants, pélicans, grands hérons bleus, balbuzards, aigrettes, sternes et autres oiseaux peuvent être vus le long des marais salés.

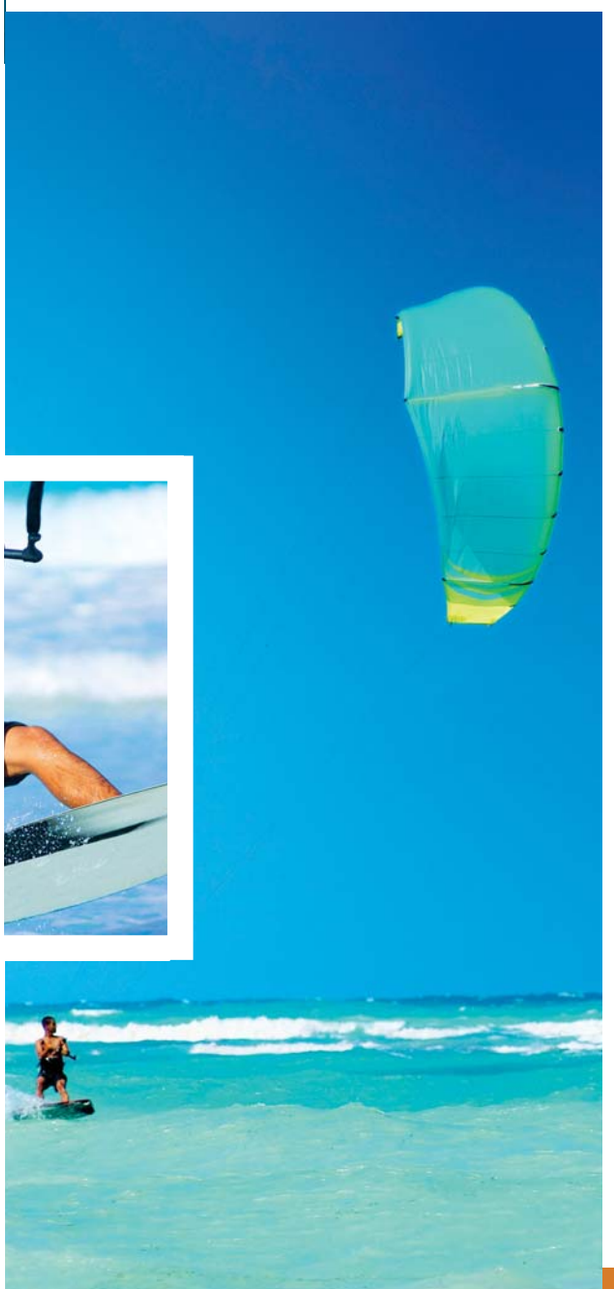
Visite de la ferme de conques : voici la seule ferme d'élevage de ces crustacés au monde.

Cheshire Hall : ces ruines d'une plantation de coton vieilles de 200 ans sont une des attractions historiques de Providenciales. La plantation a été détruite par un ouragan en 1812.

JoJo le Dolphin : ce dauphin s'est approprié les eaux des îles depuis 1980. Il n'est pas rare qu'il vienne se baigner avec les touristes, raison pour laquelle il a été déclaré trésor national par le gouvernement.

Les grottes Middle Caicos : cette chaîne des grottes de calcaire est très impressionnante et elle vaut le détour.

Club de golf Provo : pour les golfeurs chevronnés ou les amateurs qui désirent recevoir un cours privé. On y trouve aussi des terrains de tennis et un terrain de pratique.



« Avec plus de 380 km de plages sablonneuses donnant sur une mer aux eaux claires et limpides, les îles sont idéales pour la baignade et le farniente. »

Observation de l'iguane des rochers : ces reptiles ont élu domicile sur l'île de Little Water Cay, loin des habitants, des chiens et des chats de ville.

Musée national des Îles Turquoises : on peut y voir la seule galerie au monde qui présente des artéfacts de plus de 1000 des Lucayens des îles.

SOUVENIRS

L'artisanat local est très présent sur l'île. Les bijoux sont souvent réalisés avec du corail indigène, des coquillages et des perles. Les peintures, les sculptures sur bois sont aussi très populaires. Les collectionneurs de timbres seront comblés par la grande sélection de timbres aux couleurs éclatantes offerte par le Philatelic Bureau situé à Grand Turk. Et, bien sûr, le rhum Lucayen fabriqué dans les îles est un excellent souvenir à rapporter.

TRANSPORT

L'aéroport international est situé à Providenciales. Des vols économiques sont disponibles entre les îles avec des compagnies de vols nolisés. Il est possible de louer des voitures, mais il faut savoir que la conduite automobile est à gauche. On peut aussi louer des mobylettes et des bicyclettes. Les taxis ont des compteurs et sont accessibles aux hôtels, à l'aéroport et sur divers sites touristiques. Des petits autobus appelés jitneys assurent le transport public sur les principales îles. Un service de navette est aussi offert le long de la côte de Grace Bay.

« Les îles comprennent de nombreux sites écologiques protégés, surtout des marais, où se reproduisent plusieurs espèces d'animaux. »

Répertoire des annonceurs

Le Patient - Vol. 1 no 3 Août 2007

LE GROUPE JEAN COUTU
www.jeancoutu.com 1

SANOFI AVENTIS
www.sanofi-aventis.ca
ALTACE MC ..... 2 / 41-42-43-44-45-46
TEAM H2V 9

SOCIETE CANADIENNE DU CANCER
www.cancer.ca 17

DALE PARIZEAU LM
www.dplm.com/fmoq 35

OPTIMUM GESTION DE PLACEMENTS INC.
www.optimumgestion.com 33

BANQUE NATIONALE
www.bnc.ca/professionnelssante 52

PLANIMÉDIC
planimedic@planimedic.com 15

LE MAS DES OLIVIERS 40

PFIZER
www.pfizer.ca 51

SERVIER CANADA
COVERSYL ..... 26-27 / 47-48-49-50

FORCE FINANCIÈRE EXCEL
www.groupexcel.com 21

LE PATIENT ACCEPTE LES PETITES ANNONCES

Information :

Anne Lise Caron
(514) 983-4394
caron_publicite@videotron.ca

Jean-Paul Marsan
(514) 737-9979
jpmarsan@sympatico.ca

LE PATIENT
LE SEUL MAGAZINE DU MÉDECIN ET DU PHARMACIEN

À NE PAS MANQUER DANS LE PROCHAIN NUMÉRO :
L'ALZHEIMER

Le Mas des OLIVIERS

L'un des hauts lieux de la gastronomie montréalaise

Établi depuis 40 ans dans une coquette demeure aux murs blanchis, sol de pierre et garnitures en fer forgé, le Mas des Oliviers est devenu une véritable institution dont le seul nom évoque la chaleur et les merveilles culinaires de la Provence.

Cette cuisine aux accents authentiques a su s'adapter aux goûts d'une clientèle fidèle et diversifiée. Comme en Provence, il fait toujours beau et bon au Mas des Oliviers.

Salle privée pour 60 personnes

1216 rue Bishop,
Montréal, Québec H3G 2E3
RESERVATION: 514.861.6733

PrALTACE® ramipril

CLASSE PHARMACOLOGIQUE :
Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE :
L'emploi d'Altace (ramipril) est indiqué dans les cas suivants :
Traitement de l'hypertension essentielle :
Altace est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle. Il peut être utilisé seul ou en association avec un diurétique thiazidique.
Altace doit normalement être utilisé chez les patients chez lesquels le traitement par un diurétique ou un bêtabloquant s'est révélé inefficace ou a été associé à des effets indésirables inacceptables. Altace peut également être essayé comme agent de premier recours chez les patients chez lesquels l'utilisation de diurétiques ou de bêtabloquants est contre-indiquée, ou chez les patients qui souffrent d'affections en présence desquelles ces médicaments provoquent fréquemment des effets indésirables graves. L'innocuité et l'efficacité d'Altace dans le traitement de l'hypertension rénovasculaire n'ont pas été établies; son utilisation n'est donc pas recommandée pour traiter cette affection. L'innocuité et l'efficacité de l'utilisation concomitante d'Altace et d'antihypertenseurs autres que les diurétiques thiazidiques ou la félodipine, un bloqueur des canaux calciques, n'ont pas été établies.
Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde :
L'administration d'Altace est indiquée à la suite d'un infarctus aigu du myocarde, chez les patients dont l'état clinique est stabilisé mais qui présentent des signes de dysfonction ventriculaire gauche, dans le but d'améliorer les chances de survie et de diminuer les hospitalisations pour insuffisance cardiaque. On dispose en ce moment de peu de données sur le traitement des patients souffrant d'une insuffisance cardiaque grave (NYHA, classe IV) à la suite d'un infarctus du myocarde (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Appareil cardiovasculaire, Hypotension).
Prise en charge des patients présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires :
Altace peut être utilisé pour réduire le risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral ou de décès d'origine cardiovasculaire chez les patients âgés de plus de 55 ans qui présentent un risque élevé d'événements cardiovasculaires en raison d'antécédents de coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral, de maladie vasculaire périphérique ou de diabète accompagné d'au moins 1 autre facteur de risque cardiovasculaire comme l'hypertension, un taux élevé de cholestérol total, un faible taux de cholestérol HDL, le tabagisme ou une microalbuminurie documentée.

Généralités
Personnes âgées (> 65 ans) : Bien que l'expérience clinique n'ait pas permis de mettre en lumière des différences entre la réaction au traitement chez les personnes âgées (> 65 ans) et chez les patients plus jeunes, on ne peut exclure une plus grande sensibilité chez certains individus plus âgés (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE — Pharmacocinétique).
Enfants : L'innocuité et l'efficacité d'Altace chez les enfants n'ont pas été établies; son utilisation n'est donc pas recommandée dans ce groupe d'âge.

CONTRE-INDICATIONS :
L'emploi d'Altace est contre-indiqué :
- chez les patients qui sont hypersensibles à ce médicament, à l'un de ses ingrédients ou à tout autre inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Pour connaître la liste complète des ingrédients, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement;
- chez les patients qui ont des antécédents d'œdème de Quincke;
- chez les femmes enceintes;
- chez les femmes qui allaitent.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS :

Mises en garde et précautions importantes
Lorsqu'ils sont utilisés durant la grossesse, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) peuvent causer des lésions au fœtus et même entraîner sa mort. Lorsque la grossesse est détectée, il faut interrompre le traitement par Altace le plus tôt possible.

Généralités
Toux : On a signalé une toux sèche et persistante qui ne disparaît habituellement qu'après l'interruption du traitement par Altace ou la diminution de la dose. Il faut alors évaluer la situation par le diagnostic différentiel de la toux (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).
Vigilance du patient : Altace peut diminuer la vigilance du patient et sa vitesse de réaction, surtout en début de traitement (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Appareil cardiovasculaire
Sténose aortique : Sur le plan théorique, l'administration de vasodilatateurs augmente le risque de diminution de l'irrigation coronarienne chez les patients présentant une sténose aortique parce que ces produits n'entraînent pas une baisse aussi importante de la postcharge.
Hypotension : On a signalé des cas d'hypotension symptomatique après l'administration d'Altace, généralement après la première ou la deuxième dose, ou lors de l'augmentation de celle-ci. Cette hypotension est plus probable chez les patients qui présentent un déficit hydrique causé par un traitement diurétique, un régime alimentaire hyposodique, une dialyse, une diarrhée ou des vomissements. Chez les patients qui présentent une cardiopathie ischémique ou une maladie vasculaire cérébrale, une chute excessive de la tension artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES — Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques : Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde, Prise en charge des patients présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires et Effets indésirables peu courants du médicament [< 1 %], Appareil cardiovasculaire). Étant donnée la possibilité d'une chute de la tension artérielle chez ces patients, le traitement par Altace doit être amorcé sous étroite surveillance médicale. Cette surveillance doit être poursuivie durant les premières semaines de traitement et reprise chaque fois qu'on augmente la dose d'Altace. Chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque grave, associée ou non à une insuffisance rénale, le traitement par un inhibiteur de l'ECA peut provoquer une hypotension excessive et il a déjà été associé à de l'oligurie, à une azotémie progressive et, rarement, à une insuffisance rénale aiguë et à la mort. En présence d'hypotension, il faut placer le patient en position couchée et, si nécessaire, lui administrer une perfusion intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 %. Une réaction hypotensive passagère ne constitue pas nécessairement une contre-indication à l'administration ultérieure du médicament, qui peut habituellement être reprise sans difficulté lorsque la tension artérielle a augmenté après le rétablissement du volume sanguin. On doit toutefois considérer une diminution des doses d'Altace ou du diurétique administré en association. Si cette situation se présente chez les patients recevant le traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde, il faut envisager l'interruption du traitement par Altace (voir les sections EFFETS INDÉSIRABLES — Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION — Posologie recommandée et ajustement posologique, Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde).

Système sanguin
Hyperkaliémie et utilisation concomitante de diurétiques d'épargne potassique : Dans le cadre d'essais cliniques, on a observé des concentrations de potassium sérique élevées (plus de 5,7 mEq/L) chez environ 1 % des patients hypertendus traités par Altace. Dans la plupart des cas, il s'agissait d'anomalies isolées qui se sont résorbées malgré la poursuite du traitement. L'hyperkaliémie n'a nécessité l'interruption du traitement chez aucun des patients hypertendus. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie peuvent inclure l'insuffisance rénale, le diabète sucré et l'usage concomitant d'agents pour traiter l'hypokaliémie ou d'autres médicaments associés à des élévations du potassium sérique (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES — Interactions médicament-médicament).
Neutropénie et agranulocytose : Les inhibiteurs de l'ECA ont provoqué des cas d'agranulocytose et de dépression de la moelle osseuse. On a signalé plusieurs cas d'agranulocytose, de neutropénie ou de leucopénie, mais on n'a pu déterminer s'ils étaient attribuables à Altace. L'expérience acquise avec le médicament révèle que ces cas sont rares. Une surveillance périodique de la numération leucocytaire doit être envisagée, surtout chez les patients atteints de connectivite vasculaire et/ou de troubles rénaux (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Surveillance et épreuves de laboratoire).

Fonction hépatique/biliaire
Des cas d'hépatite (atteinte hépatocellulaire et/ou cholestase) et d'élévation des concentrations d'enzymes hépatiques ou de bilirubine sérique sont survenus pendant un traitement par des inhibiteurs de l'ECA chez des patients présentant ou non des anomalies de la fonction hépatique avant le traitement. Dans la plupart des cas, ces anomalies ont rétrocédé lors de l'arrêt de l'administration du médicament. On a également signalé des élévations des concentrations d'enzymes hépatiques ou de bilirubine sérique chez des patients recevant Altace (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). Si un patient recevant Altace présente des symptômes inexpliqués, particulièrement pendant les premières semaines ou les premiers mois du traitement, il est recommandé de faire une série complète d'épreuves de la fonction hépatique et tout autre examen nécessaire. Au besoin, l'arrêt du traitement par Altace devrait être envisagé. Aucun essai adéquat n'a été réalisé chez les patients atteints de cirrhose ou d'autres dysfonctions hépatiques. Altace doit donc être utilisé avec beaucoup de précaution chez les patients présentant des anomalies hépatiques préexistantes. Chez ces patients, il faut procéder à des épreuves de la fonction hépatique avant de commencer l'administration du médicament et surveiller attentivement la réponse du patient ainsi que les effets du traitement sur le plan métabolique. Dans de rares cas, les inhibiteurs de l'ECA, y compris Altace, ont été associés à l'apparition d'un syndrome caractérisé par un ictère cholostatique évoluant vers une nécrose hépatique fulminante et (parfois) le décès du patient. Le mécanisme à l'origine de ce syndrome demeure cependant inexpliqué. Par conséquent, les patients traités par un inhibiteur de l'ECA qui présentent un ictère ou une élévation marquée de leur concentration d'enzymes hépatiques doivent cesser l'utilisation du médicament et faire l'objet d'un suivi médical approprié.

Système immunitaire
Œdème de Quincke — tête et cou : On a signalé de l'œdème de Quincke chez des patients prenant des inhibiteurs de l'ECA, y compris Altace. L'œdème de Quincke, lorsqu'il est associé à une atteinte laryngée, peut être fatal. Si un stridor laryngé survient ou un œdème de Quincke au visage, aux extrémités, aux lèvres, à la langue ou à la glotte, on doit interrompre le traitement par Altace sans tarder; il faut traiter le patient de façon adéquate, et le surveiller étroitement jusqu'à ce que l'œdème disparaisse. Dans les cas où l'œdème est limité au visage et aux lèvres, le problème se résorbe généralement sans traitement, bien que des antihistaminiques puissent être utiles pour soulager les symptômes. Lorsque la langue, la glotte ou le larynx sont touchés et risquent d'obstruer les voies aériennes, il faut rapidement administrer un traitement adéquat (incluant, entre autres choses, l'administration sous-cutanée de 0,3 à 0,5 mL d'une solution d'adrénaline à 1:1 000) (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES — Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, Traitement de l'hypertension essentielle et Effets indésirables peu courants du médicament [< 1 %], Organisme entier).
Œdème de Quincke — intestin : Un œdème de Quincke touchant les voies intestinales a été signalé chez certains patients qui recevaient des inhibiteurs de l'ECA. Les patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements), parfois accompagnées d'un œdème de Quincke facial. Les symptômes se sont résorbés à l'arrêt du traitement. On a observé que l'incidence d'œdème de Quincke pendant le traitement par un inhibiteur de l'ECA était plus élevée chez les personnes de race noire. Chez les patients ayant des antécédents d'œdème de Quincke non relié à un traitement par un inhibiteur de l'ECA, le risque d'œdème de Quincke est plus élevé lorsqu'ils reçoivent un inhibiteur de l'ECA (voir la section CONTRE-INDICATIONS). Un œdème de Quincke, dans lequel on inclut également l'œdème laryngé, peut survenir surtout après l'administration de la première dose d'Altace.
Réactions anaphylactoïdes aux membranes pendant l'hémodialyse : On a signalé des réactions anaphylactoïdes chez des patients dialysés au moyen de membranes à haute perméabilité (p. ex., celles composées de polyacrylonitrile [PAN]) et traités concurremment par un inhibiteur de l'ECA. Il faut arrêter la dialyse sans délai en présence de symptômes tels que les nausées, les crampes abdominales, les sensations de brûlure, l'œdème de Quincke, l'essoufflement et l'hypotension grave. Ces symptômes ne sont pas soulagés par les antihistaminiques. Chez ces patients, il faut envisager l'utilisation d'un autre type de membrane à dialyse ou d'une classe différente d'antihypertenseurs.
Réactions anaphylactoïdes pendant l'aphérèse des LDL : Dans de rares cas, des patients recevant des inhibiteurs de l'ECA ont éprouvé des réactions anaphylactoïdes potentiellement mortelles lors de l'aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL) par sulfate de dextran. L'interruption temporaire du traitement par les inhibiteurs de l'ECA avant chaque aphérèse a permis d'éviter la survenue de ces réactions.
Réactions anaphylactoïdes pendant la désensibilisation : Chez des patients recevant des inhibiteurs de l'ECA, pendant un traitement de désensibilisation par injection de venin d'hyménoptères (abeilles, guêpes, etc.), on a signalé des cas isolés de réaction anaphylactoïde prolongée, mettant en danger la vie de ces patients. On a donc interrompu temporairement, pendant au moins 24 heures, le traitement par les inhibiteurs de l'ECA chez ces patients et constaté la disparition de ce type de réaction, qui a toutefois réapparu à l'occasion d'une nouvelle provocation par inadvertance.

Considérations périopératoires
Utilisation en chirurgie et en anesthésie : Chez les patients qui subissent une chirurgie ou une anesthésie avec des agents provoquant de l'hypotension, Altace peut inhiber la formation d'angiotensine II secondaire à la libération compensatrice de rénine. En cas d'hypotension considérée comme étant due à ce mécanisme, la correction peut se faire au moyen d'une recharge volumique.

Fonction rénale
L'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone a entraîné des changements de la fonction rénale chez les individus prédisposés. Chez les patients dont la fonction rénale peut être dépendante de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, comme ceux présentant une sténose vasculaire rénale bilatérale, une sténose vasculaire rénale unilatérale alors qu'un seul rein est présent, ou encore une insuffisance cardiaque grave, le traitement par des agents qui inhibent ce système a été associé à de l'oligurie, à une azotémie progressive et, rarement, à une insuffisance rénale aiguë et à la mort. Chez les patients prédisposés, l'utilisation concomitante d'un diurétique peut faire augmenter le risque davantage. Une évaluation appropriée de la fonction rénale devrait accompagner l'utilisation d'Altace. Altace doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance rénale parce que ceux-ci peuvent avoir besoin de doses plus faibles ou moins fréquentes (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Durant un traitement en présence d'insuffisance rénale, il faut exercer une surveillance étroite de la fonction rénale en utilisant les moyens jugés appropriés.

Populations particulières
Femmes enceintes : Administrés à des femmes enceintes, les inhibiteurs de l'ECA peuvent constituer une cause de morbidité et de mortalité fœtale et néonatale. Dès que la grossesse est détectée, il faut interrompre le traitement par Altace.
L'utilisation des inhibiteurs de l'ECA pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse a été associée à des lésions fœtales et néonatales, incluant l'hypotension, l'hypoplasie crânienne néonatale, l'anurie, l'insuffisance rénale réversible ou irréversible et la mort. On a également signalé de l'oligohydramnios qui semblait causé par une diminution de la fonction rénale du fœtus; ces cas étaient associés à une contracture des membres, à une malformation craniofaciale et à un développement pulmonaire hypoplasique du fœtus.
On a également rapporté des naissances prématurées, une persistance du canal artériel et d'autres malformations cardiaques structurales, ainsi que des malformations neurologiques, à la suite d'une exposition aux inhibiteurs de l'ECA au cours du premier trimestre de la grossesse. Les nourrissons exposés *in utero* aux inhibiteurs de l'ECA doivent faire l'objet d'une étroite surveillance afin de déceler une hypotension, une oligurie ou une hyperkaliémie possibles. En cas d'oligurie, il faut prendre les mesures nécessaires pour maintenir la tension artérielle et l'irrigation rénale. Il peut également être nécessaire de procéder à une exsanguino-transfusion ou à une dialyse pour faire augmenter la tension artérielle ou compenser une altération de la fonction rénale; toutefois, l'expérience limitée avec ces méthodes n'a pas permis de les associer à des avantages cliniques significatifs.
De plus, on ne sait pas si le ramipril ou le ramiprilate peuvent être éliminés de l'organisme par hémodialyse.
Données chez l'animal : On n'a observé aucun effet tératogène attribuable au ramipril dans les études effectuées chez des rates, des lapines et des macaques femelles gravides. Les doses utilisées étaient de 10, 100 ou 1 000 mg/kg chez les rates (soit 2 500 fois la dose maximale chez l'humain), de 0,4, 1,0 ou 2,5 mg/kg chez les lapines (soit 6,25 fois la dose maximum chez l'humain) et 5, 50 ou 500 mg/kg chez les macaques femelles (soit 1 250 fois la dose maximale chez l'humain). Chez les rates, la dose la plus élevée a provoqué une diminution de la consommation de nourriture entraînant une baisse du poids des petits à la naissance et une diminution du gain pondéral durant la période de lactation. Chez les mères lapines, on a rapporté de la mortalité (dose élevée et moyenne) ainsi qu'une perte pondérale et chez les mères macaques, de la mortalité (dose élevée et moyenne), des vomissements et une diminution du gain pondéral.
Femmes qui allaitent : On a pu observer la présence de concentrations d'inhibiteurs de l'ECA dans le lait maternel. L'emploi d'Altace est contre-indiqué pendant l'allaitement.
Enfants : L'innocuité et l'efficacité d'Altace chez les enfants n'ont pas été établies; son utilisation n'est donc pas recommandée dans ce groupe d'âge.
Personnes âgées (> 65 ans) : Bien que l'expérience clinique n'ait pas permis de mettre en lumière des différences entre la réaction au traitement chez les personnes âgées (> 65 ans) et chez les patients plus jeunes, on ne peut exclure une plus grande sensibilité chez certains individus plus âgés (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE — Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées).

Surveillance et épreuves de laboratoire
Surveillance hématologique : Une surveillance périodique de la numération leucocytaire doit être envisagée en vue de déceler la présence éventuelle d'une leucopénie. Il est recommandé d'assurer une surveillance plus fréquente durant la phase initiale du traitement, de même que chez les patients qui présentent une insuffisance rénale ou une maladie du collagène préexistante (p. ex., un lupus érythémateux ou une sclérodermie) ou qui reçoivent d'autres médicaments pouvant modifier leur profil sanguin.
Surveillance de la fonction rénale : Une évaluation appropriée de la fonction rénale devrait accompagner l'utilisation d'Altace. Durant un traitement en présence d'insuffisance rénale, il faut exercer une surveillance étroite de la fonction rénale en utilisant les moyens jugés appropriés.

Renseignements au patient

Appareil cardiovasculaire
Hypotension : Il faut aviser les patients de signaler les sensations de tête légère, surtout au cours des premiers jours du traitement par Altace. De plus, il faut leur dire d'arrêter de prendre leur médicament et de consulter leur médecin si une syncope survient. On doit également prévenir tous les patients qu'une transpiration abondante et une déshydratation importante peuvent entraîner une chute excessive de la tension artérielle, car ces phénomènes entraînent une diminution du volume de liquides organiques. D'autres événements, tels que les vomissements ou la diarrhée, peuvent causer un déficit hydrique qui peut provoquer une chute de la tension artérielle; les patients doivent être avisés de consulter leur médecin si l'une de ces situations survenait.

Système sanguin
Hyperkaliémie et utilisation concomitante de diurétiques d'épargne potassique : On doit prévenir les patients de ne pas utiliser de succédanés du sel contenant du potassium sans avoir d'abord consulté leur médecin.
Neutropénie et agranulocytose : Les patients doivent être avisés de signaler rapidement à leur médecin tout signe d'infection (p. ex., mal de gorge, fièvre), car il pourrait s'agir d'un signe de neutropénie (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Fonction hépatique/biliaire
Il faut dire aux patients de consulter leur médecin s'ils présentent des symptômes qui pourraient être le signe de troubles hépatiques. Ces symptômes peuvent être de type viral dans les premières semaines ou les premiers mois du traitement (tels que la fièvre, les malaises, les douleurs musculaires, les éruptions cutanées ou l'adénopathie qui sont tous des indicateurs de réaction d'hypersensibilité). Les douleurs abdominales, les nausées ou les vomissements, la perte d'appétit, l'ictère, les démangeaisons ou tout autre symptôme inexpliqué apparaissant lors du traitement peuvent également être des signes de dysfonction hépatique.

Système immunitaire
Œdème de Quincke : Les patients doivent en être prévenus, et il faut leur dire de signaler sans délai tout signe ou symptôme laissant croire à un œdème de Quincke, tel que le gonflement du visage, des extrémités, des yeux, des lèvres ou de la langue et les difficultés à avaler ou à respirer. Ils doivent immédiatement cesser de prendre Altace et consulter leur médecin.

Populations particulières
Femmes enceintes : Étant donné que l'utilisation d'Altace pendant la grossesse peut causer des lésions et même la mort du fœtus, il faut aviser les patientes de communiquer rapidement avec leur médecin si elles deviennent enceintes et de cesser leur traitement par Altace.

EFFETS INDÉSIRABLES :

Aperçu des effets indésirables du médicament

Comme Altace est un antihypertenseur, les effets indésirables les plus courants qu'il peut entraîner sont directement liés à son effet hypotenseur. On a évalué l'innocuité à long terme du ramipril administré en monothérapie chez des patients hypertendus. Les effets indésirables graves signalés le plus souvent ont été l'hypotension (0,1 %); l'infarctus du myocarde (0,3 %); l'accident vasculaire cérébral (0,1 %); l'œdème (0,2 %); la syncope (0,1 %). Un œdème de Quincke est survenu chez 0,1 % des patients traités par le ramipril en association avec un diurétique. Les effets indésirables les plus fréquents survenus au cours des essais cliniques ont été les céphalées (15,1 %); les étourdissements (3,7 %); l'asthénie (3,7 %); les douleurs thoraciques (2,0 %); les nausées (1,8 %); l'œdème périphérique (1,8 %); la somnolence (1,7 %); l'impuissance (1,5 %); les éruptions cutanées (1,4 %); l'arthrite (1,1 %); la dyspnée (1,1 %). On a dû arrêter le traitement en raison des effets indésirables chez 0,8 % des patients traités par Altace. Environ 1 % des patients ayant pris part aux essais cliniques comparatifs réalisés en Amérique du Nord ont dû interrompre leur traitement en raison de la toux. Les effets indésirables observés chez plus de 1 % des patients traités par le ramipril à la suite d'un infarctus aigu du myocarde (étude AIRE) et pour lesquels on a pu établir un lien causal possible ou probable avec le médicament à l'essai ont été l'hypotension, l'augmentation de la toux, les étourdissement et les vertiges, les nausées et les vomissements, l'angine de poitrine, l'hypotension orthostatique, la syncope, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance cardiaque grave ou résistante, l'infarctus du myocarde, les vomissements, les céphalées, des anomalies de la fonction rénale, des douleurs thoraciques anormales et la diarrhée. Il a fallu interrompre le traitement en raison des effets indésirables chez 36,7 % des patients ayant subi un infarctus aigu du myocarde et qui recevaient le ramipril comparativement à 40,8 % des patients qui recevaient un placebo. Le profil d'innocuité d'Altace chez les patients présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires (étude HOPE) concordait avec les résultats de la surveillance post-commercialisation. Les motifs d'abandon du traitement ont été la toux (ramipril : 7,3 %; placebo : 1,8 %), l'hypotension et les étourdissements (ramipril : 1,9 %; placebo : 1,5 %) et l'œdème (ramipril : 0,4 %; placebo : 0,2 %).

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Traitement de l'hypertension essentielle

On a évalué l'innocuité d'Altace chez plus de 4 000 patients hypertendus. Environ 500 d'entre eux étaient des patients âgés qui ont participé à des essais comparatifs. L'innocuité à long terme a été évaluée chez près de 700 patients traités durant 1 an et parfois plus. L'incidence des effets indésirables n'a pas augmenté chez les patients âgés ayant tous reçu la même dose quotidienne. On n'a pu établir de relation entre la fréquence globale des effets indésirables et la durée du traitement d'une part et la dose quotidienne totale d'autre part. Dans le cadre des essais cliniques avec témoins placebo réalisés en Amérique du Nord sur le traitement de l'hypertension par le ramipril administré en monothérapie ($n = 972$), on a signalé les effets indésirables graves suivants : hypotension (0,1 %), infarctus du myocarde (0,3 %), accident vasculaire cérébral (0,1 %), œdème (0,2 %), syncope (0,1 %). Parmi tous les patients d'Amérique du Nord ayant pris du ramipril ($n = 1\,244$), l'œdème de Quincke est survenu chez 0,1 % des patients traités par le ramipril en association avec un diurétique. Si on considère maintenant les essais cliniques auxquels ont participé des patients hypertendus traités par Altace administré en monothérapie pendant au moins 1 an ($n = 651$), les effets indésirables les plus fréquents étaient les suivants : céphalées (15,1 %), étourdissements (3,7 %), asthénie (3,7 %), douleurs thoraciques (2,0 %), nausées (1,8 %), œdème périphérique (1,8 %), somnolence (1,7 %), impuissance (1,5 %), éruptions cutanées (1,4 %), arthrite (1,1 %), dyspnée (1,1 %). On a dû arrêter le traitement à cause des effets indésirables chez 5 patients (0,8 %). Dans le cadre d'essais comparatifs avec témoins placebo, on a observé un excès d'infections des voies respiratoires supérieures et de syndrome grippal dans les groupes recevant le ramipril. Ces essais ayant été réalisés avant que la relation existant entre la toux et les inhibiteurs de l'ECA n'ait été reconnue, il est possible que dans certains cas, la toux ait été causée par le ramipril. Dans un essai ultérieur, d'une durée de 1 an, on a observé une augmentation de la toux chez presque 12 % des patients traités par Altace, et on a dû interrompre le traitement chez environ 4 % d'entre eux. Il a fallu faire de même chez environ 1 % des patients traités par Altace administré en monothérapie dans le cadre des essais comparatifs nord-américains ($n = 972$), toujours à cause de la toux.

Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde

Dans le cadre d'un essai clinique comparatif, on a administré Altace à 1 004 patients ayant subi un infarctus aigu du myocarde peu auparavant. Dans les 2 groupes, le groupe expérimental et le groupe placebo, on a observé que l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque, la fibrillation auriculaire, la maladie vasculaire périphérique et l'infection des voies urinaires étaient plus fréquents chez les personnes âgées que chez les patients plus jeunes. Quant aux troubles gastro-intestinaux, ils étaient plus fréquents chez les patients âgés qui prenaient du ramipril. D'autre part, la toux et l'hypotension étaient plus fréquentes chez les femmes qui recevaient le ramipril. Les tableaux ci-dessous présentent les effets indésirables (sauf les anomalies de laboratoire) pour lesquels on a pu établir un lien causal possible ou probable avec le médicament à l'essai et qu'on a observés chez plus de 1 % des patients stabilisés présentant des signes cliniques d'insuffisance cardiaque et traités par Altace à la suite d'un infarctus aigu du myocarde. Les données sur l'incidence proviennent de l'étude AIRE (*Acute Infarction Ramipril Efficacy*). Le suivi a duré de 6 à 48 mois dans cet essai (suivi moyen de 15 mois).

Tableau 1 : Pourcentage des patients présentant des effets indésirables ayant un lien causal possible ou probable avec le médicament à l'essai — Essai avec témoins placebo sur la mortalité (AIRE)

Effet indésirable	Ramipril ($n = 1\,004$)	Placebo ($n = 982$)
Hypotension	10,7	4,7
Augmentation de la toux	7,6	3,7
Étourdissements, vertige	5,6	3,9
Nausées, vomissements	3,8	1,9
Angine de poitrine	2,9	2,0
Hypotension orthostatique	2,2	1,4
Syncope	2,1	1,4
Insuffisance cardiaque	2,0	2,2
Insuffisance cardiaque grave ou résistante	2,0	3,0
Infarctus du myocarde	1,7	1,7
Vomissements	1,6	0,5
Céphalées	1,2	0,8
Anomalie de la fonction rénale	1,2	0,5
Douleurs thoraciques anormales	1,1	0,9
Diarrhée	1,1	0,4

Tableau 2 : Pourcentage des patients présentant des effets indésirables graves ayant un lien causal possible avec le médicament à l'essai — Essai avec témoins placebo sur la mortalité (AIRE)

Effet indésirable	Altace ($n = 1\,004$)	Placebo ($n = 982$)
Hypotension	3,0 %	1,1 %
Angine de poitrine	2,0 %	1,2 %
Insuffisance cardiaque grave ou résistante	1,9 %	2,9 %
Infarctus du myocarde	1,7 %	1,7 %
Insuffisance cardiaque	1,5 %	1,5 %
Syncope	1,3 %	0,8 %
Douleurs thoraciques	0,7 %	0,9 %
Nausées	0,6 %	0,5 %
Vomissements	0,5 %	0,1 %
Étourdissements	0,5 %	0,5 %
Anomalie de la fonction rénale	0,5 %	0,2 %
Infection respiratoire	0,2 %	0,0 %
Hypotension orthostatique	0,2 %	0,2 %
Céphalées	0,1 %	0,0 %

On a rapporté quelques décès isolés, associés à l'utilisation du ramipril, et qui semblent liés à l'hypotension (ce qui inclut les décès qui ont suivi l'administration de la première dose), mais il est difficile de distinguer s'ils sont attribuables au médicament à l'essai ou à l'évolution naturelle de la maladie sous-jacente (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Appareil cardiovasculaire, Hypotension). Il a fallu interrompre le traitement à cause des effets indésirables chez 368 des 1 004 patients ayant subi un infarctus aigu du myocarde et qui recevaient le ramipril (soit 36,7 %), comparativement à 401 patients sur les 982 qui recevaient un placebo (soit 40,8 %).

Prise en charge des patients présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires

Dans le cadre de l'étude HOPE (*Heart Outcome Prevention Evaluation*), chez les 4 645 patients traités par le ramipril, le profil d'innocuité d'Altace concordait avec les résultats de la surveillance post-commercialisation. Les motifs d'abandon du traitement, dont la fréquence a été plus élevée dans le groupe ramipril que dans le groupe placebo, ont été la toux (ramipril : 7,3 %; placebo : 1,8 %), l'hypotension et les étourdissements (ramipril : 1,9 %; placebo : 1,5 %) et l'œdème (ramipril : 0,4 %; placebo : 0,2 %).

Effets indésirables peu courants du médicament (< 1 %)

Les effets indésirables sur le plan clinique survenus chez moins de 1 % des patients traités par Altace lors d'essais cliniques comparatifs, ou observés après commercialisation, sont énumérés ci-dessous par système ou appareil :

Organisme entier : réactions anaphylactoïdes, œdème de Quincke.

Appareil cardiovasculaire : hypotension symptomatique, syncope, angine de poitrine, arythmie, douleur thoracique, palpitations, tachycardie, infarctus du myocarde, troubles vasculaires cérébraux (y compris les accidents ischémiques cérébraux).

SNC : anxiété, amnésie, confusion, convulsions, dépression, perte de l'ouïe, insomnie, nervosité, névralgie, neuropathie, paresthésie, polynévrite, somnolence, acouphène, tremblements, vertige, troubles de la vue.

Peau : réactions apparentes d'hypersensibilité (se manifestant par l'urticaire, le prurit ou une éruption cutanée, accompagnés ou non de fièvre), photosensibilité, purpura, érythème polymorphe, pemphigus, syndrome de Stevens-Johnson.

D'autres réactions de la peau et des muqueuses peuvent également survenir : exacerbation du psoriasis, exanthème maculopapuleux, exanthème psoriasiforme, exanthème et énanthème pemphigoïde, nécrolyse épidermique toxique, onycholyse.

Appareil digestif : insuffisance hépatique, ictère cholestatique, douleurs abdominales (s'accompagnent quelques fois de changements enzymatiques laissant croire à une pancréatite), pancréatite, anorexie, constipation, diarrhée, sécheresse de la bouche, dyspepsie, dysphagie, gastro-entérite, hépatite, nausées, ptyalisme, altération du goût et de l'odorat, vomissements. Dans de rares cas, les inhibiteurs de l'ECA, y compris Altace, ont été associés à l'apparition d'un syndrome caractérisé par un ictère cholestatique évoluant vers une nécrose hépatique fulminante et (parfois) le décès du patient.

Sang : agranulocytose, leucopénie, éosinophilie, thrombocytopénie, pancytopénie, anémie hémolytique.

Fonction rénale : élévation des concentrations d'azote uréique sanguin (BUN) et de créatinine sérique.

Appareil respiratoire : augmentation de la toux.

Autres : arthralgie, arthrite, dyspnée, œdème, épistaxis, impuissance, augmentation de la transpiration, malaise, myalgie, gain pondéral. On a rapporté un syndrome se manifestant par des symptômes tels que la fièvre, la vasculite, la myalgie, l'arthralgie ou l'arthrite, la présence d'anticorps antinucléaires, une vitesse de sédimentation des hématies élevée, une éosinophilie et une leucocytose. On peut aussi voir apparaître une éruption cutanée, de la photosensibilité ou d'autres manifestations dermatologiques.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Élévation des concentrations de créatinine et d'azote uréique sanguin, diminution du taux d'hémoglobine ou de l'hématocrite, hyponatrémie, élévation de la glycémie et des concentrations d'enzymes hépatiques, de bilirubine sérique et d'acide urique, protéinurie et augmentation significative de la concentration sérique de potassium.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Interactions médicament-médicament

Traitement diurétique concomitant : Chez les patients qui prennent concurremment des inhibiteurs de l'ECA et des diurétiques, et particulièrement chez ceux qui ont amorcé un traitement diurétique récemment, on peut parfois observer une baisse excessive de la tension artérielle après le début du traitement. On peut réduire au minimum les risques d'hypotension après l'administration de la première dose d'Altace soit en interrompant le traitement diurétique, soit en augmentant l'apport de sel avant de commencer le traitement par Altace. S'il n'est pas possible d'interrompre le traitement diurétique, il faut diminuer la dose de départ d'Altace et soumettre le patient à une étroite surveillance durant plusieurs heures après l'administration de la première dose, et ce, jusqu'à ce que la tension artérielle se soit stabilisée (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Agents augmentant la concentration de potassium sérique : Étant donné qu'Altace diminue la production d'aldostérone, une élévation du potassium sérique peut survenir. Il faut donc réserver l'administration de diurétiques d'épargne potassique, tels que la spironolactone, le triamtérène, l'amiloride, ou les suppléments potassiques, aux cas d'hypokaliémie avérée; de plus, il faut les administrer avec prudence et mesurer fréquemment la concentration de potassium sérique, parce que ces agents peuvent entraîner une augmentation significative de celle-ci. Les succédanés du sel qui contiennent du potassium doivent aussi être utilisés avec prudence (voir également « Agents anti-inflammatoires non stéroïdiens »).

Agents provoquant la libération de rénine : Les agents antihypertenseurs qui provoquent la libération de rénine (p. ex., les diurétiques) augmentent l'effet antihypertenseur d'Altace.

Lithium : On a observé une augmentation de la concentration de lithium sérique ainsi que des symptômes d'intoxication au lithium chez des patients qui recevaient des inhibiteurs de l'ECA pendant un traitement par le lithium. Il faut administrer ces médicaments avec prudence, et on recommande de mesurer fréquemment la concentration sérique de lithium. L'administration concomitante d'un diurétique peut augmenter davantage le risque d'intoxication au lithium.

Antiacides : Dans le cadre d'un essai croisé ouvert avec randomisation portant sur une dose unique et auquel ont participé 24 hommes, il a été établi que l'administration concomitante d'un antiacide, composé d'hydroxydes de magnésium et d'aluminium, n'a pas modifié la biodisponibilité d'Altace ni le profil pharmacocinétique du ramiprilate.

Digoxine : Dans le cadre d'un essai ouvert, on a administré à 12 patients de multiples doses de ramipril et de digoxine, et on n'a observé aucun changement quant aux concentrations sériques de ramipril, de ramiprilate et de digoxine.

Warfarine : L'administration concomitante d'Altace et de warfarine n'a pas altéré l'effet anticoagulant de cette dernière.

Acénocoumarol : Dans le cadre d'un essai par administration réitérée portant sur les interactions pharmacodynamiques et réalisé à double insu et avec témoins placebo, on a administré à 14 patients souffrant d'hypertension légère du ramipril et des doses thérapeutiques d'acénocoumarol; les résultats ont révélé que la tension artérielle, la vitesse de coagulation, mesurée par un thrombotest, et les facteurs de coagulation n'ont pas été modifiés de façon significative.

Agents anti-inflammatoires non stéroïdiens : L'administration concomitante d'agents anti-inflammatoires non stéroïdiens (p. ex., l'indométhacine) peut atténuer l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'ECA. L'usage concomitant d'inhibiteurs de l'ECA et d'agents anti-inflammatoires non stéroïdiens peut accroître le risque d'altération de la fonction rénale et entraîner une élévation de la concentration de potassium sérique (voir également « Agents augmentant la concentration de potassium sérique »).

Antidiabétiques (p. ex., insuline et sulfonylurées) : L'administration d'inhibiteurs de l'ECA peut diminuer l'insulinorésistance. Dans des cas isolés, un tel effet est susceptible d'entraîner des réactions hypoglycémiques chez les patients qui prennent également des antidiabétiques. Par conséquent, il est recommandé de procéder à une surveillance particulièrement étroite de la glycémie durant la phase initiale du traitement concomitant.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION :

Posologie recommandée et ajustement posologique

Traitement de l'hypertension essentielle : La posologie d'Altace doit être individualisée. Avant de commencer le traitement, il faut tenir compte des antihypertenseurs que le patient a reçu peu de temps auparavant, de l'ampleur de l'élévation de la tension artérielle et de la teneur en sel de son régime alimentaire. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie des autres antihypertenseurs utilisés en association avec Altace.

Monothérapie : Chez les patients qui ne prennent pas de diurétique, on recommande de commencer le traitement par Altace à raison de 2,5 mg, 1 fois par jour. La posologie doit être ajustée selon les changements de la tension artérielle obtenus, généralement à intervalles d'au moins 2 semaines. La plage posologique habituelle se situe entre 2,5 et 10 mg, 1 fois par jour. La dose quotidienne ne doit pas excéder 20 mg. Chez certains patients traités 1 fois par jour, l'effet antihypertenseur peut diminuer vers la fin de l'intervalle posologique. On peut évaluer ce phénomène en mesurant la tension artérielle juste avant l'administration du médicament afin de déterminer si la tension artérielle est maîtrisée de façon satisfaisante durant 24 heures. Si ce n'est pas le cas, il faut envisager l'administration de la même dose quotidienne totale, répartie en 2 prises égales, ou une augmentation de la dose. Si l'administration d'Altace en monothérapie ne suffit pas à maîtriser la tension artérielle, on peut ajouter un diurétique au traitement. Il se peut qu'il soit ensuite possible de diminuer la dose d'Altace.

Traitement diurétique concomitant : Une hypotension symptomatique peut survenir occasionnellement après l'administration de la dose de départ d'Altace et elle est plus susceptible de se produire chez les patients qui reçoivent un traitement diurétique concomitant. Si possible, il faut arrêter l'administration du diurétique durant 2 ou 3 jours avant de commencer le traitement par Altace afin de diminuer le risque d'hypotension (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). S'il est impossible d'interrompre le traitement diurétique, il faut administrer une dose de départ de 1,25 mg d'Altace et exercer une étroite surveillance médicale durant plusieurs heures et jusqu'à ce que la tension artérielle soit stabilisée. La posologie d'Altace doit par la suite être ajustée (tel que nous l'avons décrit ci-dessus) jusqu'à l'obtention de l'effet optimal.

Utilisation en présence d'insuffisance rénale : Chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 40 mL/min/1,73 m² (créatinine sérique supérieure à 2,5 mg/dL), on recommande de commencer le traitement par une dose de départ de 1,25 mg d'Altace, 1 fois par jour. La posologie peut être ajustée à la hausse jusqu'à ce que la tension artérielle soit maîtrisée ou jusqu'à ce qu'on atteigne la dose quotidienne totale maximale, soit 5 mg. Chez les patients souffrant d'une dysfonction rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min/1,73 m²), il ne faut pas dépasser la dose quotidienne maximale de 2,5 mg d'Altace.

Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde :

Il faut individualiser la posologie d'Altace. 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 2 heures et ensuite jusqu'à ce que la tension artérielle soit demeurée stable pendant au moins 1 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 ET PRÉCAUTIONS — Appareil cardiovasculaire, 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 ET PRÉCAUTIONS — Appareil cardiovasculaire, Hypotension). On peut observer une chute excessive de la tension artérielle, surtout dans les cas suivants : après l'administration de la première dose d'Altace, lors de chaque ajustement posologique, après chaque première augmentation de la dose d'Altace, après l'administration de la première dose d'un traitement concomitant avec un diurétique ou après avoir augmenté la dose d'un diurétique administré en association. Si la situation le permet, la dose de tout traitement concomitant avec un diurétique devrait être réduite, ce qui peut diminuer le risque d'hypotension (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES — Interactions médicament-médicament). Chez ces patients, il faut envisager la diminution de la dose de départ jusqu'à 1,25 mg d'Altace.

Utilisation en présence d'insuffisance rénale : Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine entre 20 et 50 mL/min/1,73 m² de surface corporelle), on recommande généralement de commencer le traitement par une posologie de 1,25 mg d'Altace, 1 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 du ramipril à la suite d'un infarctus aigu du myocarde chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et une insuffisance rénale grave sont insuffisantes (voir les sections MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE — Pharmacocinétique et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Fonction rénale).

Utilisation en présence d'insuffisance hépatique : Les données dont on dispose sur l'utilisation du ramipril à la suite d'un infarctus aigu du myocarde chez les

patients présentant une insuffisance cardiaque et une dysfonction hépatique sont insuffisantes. Il faut donc réduire la dose et exercer une étroite surveillance de ces patients (voir les sections MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE — Pharmacocinétique et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Fonction hépatique/biliaire).

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 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Pour les groupes présentant un risque particulier, comme les patients atteints d'une dysfonction rénale ou hépatique, ou présentant un risque accru d'hypotension (patients avec un déficit hydrique ou sodique, patients traités par un diurétique), suivre les recommandations posologiques données précédemment (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

STABILITÉ ET CONSERVATION :

Conserver Altace dans son contenant d'origine, à la température ambiante (entre 15 et 30 °C), et pas au-delà de la date de péremption indiquée sur le contenant.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT :

Les capsules Altace dosées à 1,25 mg, 2,5 mg, 5,0 mg, 10,0 mg et 15,0 mg contiennent respectivement 1,25 mg, 2,5 mg, 5,0 mg, 10,0 mg et 15,0 mg de ramipril, l'ingrédient actif. Les ingrédients non médicinaux des capsules Altace, quelle que soit leur teneur en principe actif, sont les suivants : amidon prégélatinisé et capsules de gélatine dure. Pour toutes les teneurs d'Altace, les capsules sont composées de gélatine dure et de colorants, ces derniers étant toutefois spécifiques à chaque teneur (voir ci-dessous).

Teneur en principe actif	Couvercle de la capsule	Fond de la capsule
1,25 mg	Oxyde de fer jaune Dioxyde de titane	Dioxyde de titane
2,5 mg	Oxyde de fer jaune AD&C rouge nº 3 Dioxyde de titane	Dioxyde de titane
5,0 mg	AD&C bleu nº 2 AD&C rouge nº 3 Dioxyde de titane	Dioxyde de titane
10,0 mg	AD&C bleu nº 2 AD&C rouge nº 3 Oxyde de fer noir Dioxyde de titane	Dioxyde de titane
15,0 mg	D&C rouge nº 28 AD&C bleu nº 1 Dioxyde de titane	Oxyde de fer noir Dioxyde de titane

Altace est offert en capsules de gélatine dure et dans les teneurs suivantes (couleurs indiquées entre parenthèses) :

1,25 mg Capsules de gélatine dure de calibre nº 4 (fond blanc opaque, portant l'inscription « Altace »; couvercle jaune opaque, portant l'inscription « 1.25 »).

2,5 mg Capsules de gélatine dure de calibre nº 4 (fond blanc opaque, portant l'inscription « Altace »; couvercle orange opaque, portant l'inscription « 2.5 »).

5,0 mg Capsules de gélatine dure de calibre nº 4 (fond blanc opaque, portant l'inscription « Altace »; couvercle rouge opaque, portant l'inscription « 5 »).

10,0 mg Capsules de gélatine dure de calibre nº 4 (fond blanc opaque, portant l'inscription « Altace »; couvercle bleu opaque, portant l'inscription « 10 »).

15,0 mg Capsules de gélatine dure de calibre nº 3 (fond gris opaque, portant l'inscription « Altace »; couvercle bleu poudre opaque, portant l'inscription « 15 »).

Les capsules Altace dosées à 1,25 mg sont conditionnées en boîtes de 30 unités (2 plaquettes alvéolées de 15 capsules chacune) et en flacons de polyéthylène blanc haute densité (PEHD) de 100 unités. Les capsules Altace dosées à 2,5 mg, 5,0 mg, 10,0 mg et 15,0 mg sont conditionnées en boîtes de 30 unités (2 plaquettes alvéolées de 15 capsules chacune) et en flacons de polyéthylène blanc haute densité (PEHD) de 100 et de 500 unités.

Monographie du produit disponible sur demande.

PrALTACE® HCT

COMPRIMÉS DE RAMIPRIL ET D'HYDROCHLOROTHIAZIDE

CLASSE DE MÉDICAMENT :

Enzyme de conversion de l'angiotensine et diurétique

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE :

Altace HCT (ramipril/hydrochlorothiazide) est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle quand un traitement d'association est approprié.

Altace HCT ne doit pas être prescrit comme traitement initial (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Les patients qui amorcent simultanément un traitement par le ramipril et un diurétique risquent de subir une hypotension symptomatique.

La dose de chaque médicament distinct doit être individualisée. Si la dose de l'association fixe correspond à la posologie déterminée après individualisation, l'emploi d'Altace HCT peut être plus pratique pour la prise en charge des patients. Si, durant le traitement d'entretien, un ajustement posologique s'impose, il est préférable de recourir aux médicaments individuels.

Il faut tenir compte du risque d'un œdème de Quincke lors de l'emploi d'Altace HCT (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Œdème de Quincke).

Personnes âgées

L'expérience clinique sur l'administration d'Altace HCT aux personnes âgées (> 65 ans) est limitée (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées).

Enfants

L'innocuité et l'efficacité d'Altace HCT chez les enfants n'ont pas été établies; son utilisation n'est donc pas recommandée dans ce groupe d'âge (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants).

CONTRE-INDICATIONS :

L'emploi d'Altace HCT (ramipril/hydrochlorothiazide) est contre-indiqué :

- chez les patients qui sont hypersensibles à ce médicament, à l'un de ses ingrédients ou à tout autre inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).

Étant donné que le ramipril, un inhibiteur de l'ECA, entre dans sa composition, Altace HCT est contre-indiqué :

- chez les patients qui ont des antécédents d'œdème de Quincke (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Œdème de Quincke);
- chez les femmes enceintes ou qui allaitent (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes/Femmes qui allaitent).

Étant donné que l'hydrochlorothiazide entre dans sa composition, Altace HCT est contre-indiqué :

- chez les patients présentant une anurie ou qui sont hypersensibles aux autres médicaments dérivés du sulfamide (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit, Système immunitaire).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS :

Importantes Mise en garde et Précaution

Lorsqu'ils sont utilisés durant la grossesse, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) peuvent causer des lésions au fœtus et même entraîner sa mort (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes). Lorsque la grossesse est détectée, il faut interrompre le traitement par Altace HCT (ramipril/hydrochlorothiazide) le plus tôt possible.

Généralités

Œdème de Quincke

On a signalé de l'œdème de Quincke chez des patients prenant des inhibiteurs de l'ECA, y compris le ramipril. L'œdème de Quincke, lorsqu'il est associé à une atteinte laryngée, peut être fatal. Si un stridor laryngé survient ou un œdème de Quincke au visage, aux lèvres, à la langue ou à la glotte ou aux membres, on doit interrompre le traitement par Altace HCT sans tarder; il faut traiter le patient de façon adéquate, et le surveiller étroitement jusqu'à ce que l'œdème disparaisse. Dans les cas où l'œdème est limité au visage et aux lèvres, le problème se résorbe généralement sans traitement, bien que des antihistaminiques puissent être utiles pour soulager les symptômes. Lorsque la langue, la glotte ou le larynx sont touchés et risquent d'obstruer les voies aériennes, il faut rapidement administrer un traitement adéquat (incluant, entre autres choses, l'administration sous-cutanée de 0,3 à 0,5 mL d'une solution d'adrénaline à 1:1 000).

L'œdème de Quincke, y compris l'œdème laryngé, risque de se produire en particulier après la prise de la première dose d'Altace HCT. On doit donc en informer les patients et leur dire de signaler immédiatement tout signe ou symptôme évocateur d'un œdème de Quincke comme l'enflure du visage, des membres, des lèvres, de la langue, des yeux, ou de la difficulté à avaler ou à respirer. Les patients doivent immédiatement cesser de prendre Altace HCT et consulter leur médecin.

Un œdème de Quincke touchant les voies intestinales a été signalé chez certains patients qui recevaient des inhibiteurs de l'ECA. Les patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements), parfois accompagnées d'un œdème de Quincke facial. Les symptômes intestinaux se sont résorbés à l'arrêt du traitement par l'inhibiteur de l'ECA (EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit, Système immunitaire).

On a observé que l'incidence d'œdème de Quincke pendant le traitement par un inhibiteur de l'ECA était plus élevée chez les personnes de race noire.

Chez les patients ayant des antécédents d'œdème de Quincke non relié à un traitement par un inhibiteur de l'ECA, le risque d'œdème de Quincke est plus élevé lorsqu'ils reçoivent un inhibiteur de l'ECA (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Toux

On a signalé une toux sèche et persistante qui ne disparaît habituellement qu'après l'interruption du traitement d'Altace HCT. Cet effet est probablement imputable au ramipril, l'inhibiteur de l'ECA qui entre dans la composition d'Altace HCT. Il faut alors évaluer la situation par le diagnostic différentiel de la toux (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

Appareil cardiovasculaire

Sténose aortique

Sur le plan théorique, l'administration de vasodilatateurs augmente le risque de diminution de l'irrigation coronarienne chez les patients présentant une sténose aortique parce que ces produits n'entraînent pas une baisse aussi importante de la postcharge.

Hypotension

On a signalé des cas d'hypotension symptomatique après l'administration du ramipril, généralement après la première ou la deuxième dose, ou lors de l'augmentation de celle-ci. Cette hypotension est plus probable chez les patients qui présentent un déficit hydrique causé par un traitement diurétique, un régime alimentaire hyposodique, une dialyse, une diarrhée ou des vomissements. Chez les patients qui présentent une cardiopathie ischémique ou une maladie vasculaire cérébrale, une chute excessive de la tension artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Appareil cardiovasculaire, Hypotension). Étant donné la possibilité d'une chute de la tension artérielle chez ces patients, le traitement par Altace HCT doit être amorcé sous étroite surveillance médicale. Cette surveillance doit être poursuivie durant les premières semaines de traitement et reprise chaque fois qu'on augmente la dose d'Altace HCT. Chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque grave, associée ou non à une insuffisance rénale, le traitement par un inhibiteur de l'ECA peut provoquer une hypotension excessive et il a déjà été associé à de l'oligurie, à une hyperazotémie progressive et, rarement, à une insuffisance rénale aiguë et à la mort.

En présence d'hypotension, il faut placer le patient en position couchée et, si nécessaire, lui administrer une perfusion intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 %. Une réaction hypotensive passagère ne constitue pas nécessairement une contre-indication à l'administration ultérieure du médicament, qui peut habituellement être reprise sans difficulté lorsque la tension artérielle a augmenté après le rétablissement du volume sanguin. On doit toutefois considérer une diminution des doses d'Altace HCT. Si cette situation se présente chez les patients recevant le traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde, il faut envisager l'interruption du traitement par Altace HCT (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Appareil cardiovasculaire, Hypotension).

Altace HCT peut diminuer la vigilance du patient et sa vitesse de réaction, surtout en début de traitement. Il faut aviser les patients de signaler les sensations de tête légère, surtout au cours des premiers jours du traitement par Altace HCT. De plus, il faut leur dire d'arrêter de prendre leur médicament et de consulter leur médecin si une syncope survient.

On doit également prévenir tous les patients qu'une transpiration abondante et une déshydratation importante peuvent entraîner une chute excessive de la tension artérielle, car ces phénomènes entraînent une diminution du volume de liquides organiques. D'autres événements, tels que les vomissements ou la diarrhée, peuvent causer un déficit hydrique qui peut provoquer une chute de la tension artérielle; les patients doivent être avisés de consulter leur médecin si l'une de ces situations survenait.

Système sanguin

Neutropénie et agranulocytose

Les inhibiteurs de l'ECA ont provoqué des cas d'agranulocytose et de dépression de la moelle osseuse. On a signalé plusieurs cas d'agranulocytose, de neutropénie ou de leucopénie, mais on n'a pu déterminer s'ils étaient attribuables au ramipril (EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit). L'expérience acquise avec le médicament révèle que ces cas sont rares. Une surveillance périodique de la numération leucocytaire doit être envisagée, surtout chez les patients atteints de connectivité vasculaire et/ou de troubles rénaux (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire, Surveillance des paramètres sanguins).

Les patients doivent être avisés de signaler rapidement à leur médecin tout signe d'infection (p. ex., mal de gorge, fièvre), car il pourrait s'agir d'un signe de neutropénie (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit).

Fonction hépatique/biliaire

Des cas d'hépatite (atteinte hépatocellulaire et/ou cholestase) et d'élévation des concentrations d'enzymes hépatiques ou de bilirubine sérique sont survenus pendant un traitement par des inhibiteurs de l'ECA chez des patients présentant ou non des anomalies de la fonction hépatique avant le traitement (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit). Dans la plupart des cas, ces anomalies ont rétrocédé lors de l'arrêt de l'administration du médicament.

Dans de rares cas, les inhibiteurs de l'ECA, y compris le ramipril, ont été associés à l'apparition d'un syndrome caractérisé par un ictère cholestatique évoluant vers une nécrose hépatique fulminante et (parfois) le décès du patient. Le mécanisme à l'origine de ce syndrome demeure cependant inexpliqué. Par conséquent, les patients traités par un inhibiteur de l'ECA qui présentent un ictère ou une élévation marquée de leur concentration d'enzymes hépatiques doivent cesser l'utilisation du médicament et faire l'objet d'un suivi médical approprié.

Il faut dire aux patients de consulter leur médecin s'ils présentent des symptômes qui pourraient être liés à une éventuelle dysfonction hépatique. Ces symptômes peuvent être de type viral dans les premières semaines ou les premiers mois du traitement (tels que la fièvre, les malaises, les myalgies, les éruptions cutanées ou l'adénopathie qui sont tous des indicateurs de réaction d'hypersensibilité). Les douleurs abdominales, les nausées ou les vomissements, la perte d'appétit, l'ictère, les démangeaisons ou tout autre symptôme inexpliqué apparaissant lors du traitement peuvent également être des signes de dysfonction hépatique (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit).

Si un patient recevant Altace HCT présente des symptômes inexpliqués, particulièrement pendant les premières semaines ou les premiers mois du traitement, il est recommandé de faire une série complète d'épreuves de la fonction hépatique et tout autre examen nécessaire. Au besoin, l'arrêt du traitement par Altace HCT devrait être envisagé.

Les diurétiques thiazidiques doivent être administrés avec prudence aux patients souffrant d'insuffisance hépatique ou de maladie hépatique progressive, étant donné que des changements mineurs de l'équilibre électrolytique et du bilan hydrique peuvent accélérer le coma hépatique. Il n'y a pas eu suffisamment d'études effectuées chez des patients présentant une cirrhose et/ou des troubles fonctionnels hépatiques. Il convient de faire preuve de prudence avec l'emploi d'Altace HCT dans les cas d'anomalies hépatiques préexistantes. Chez de tels patients, il faut procéder à une exploration fonctionnelle hépatique avant l'administration du médicament et à une étroite surveillance de la réponse du patient et des effets métaboliques du traitement.

Système immunitaire

Réactions anaphylactoïdes aux inhibiteurs de l'ECA

On a signalé des réactions anaphylactoïdes chez des patients dialysés au moyen de membranes à haute perméabilité (p. ex., celles composées de polyacrylonitrile [PAN]) et traités concurremment par un inhibiteur de l'ECA. Il faut arrêter la dialyse sans délai en présence de symptômes tels que les nausées, les crampes abdominales, les sensations de brûlure, l'œdème de Quincke, l'essoufflement et l'hypotension grave. Ces symptômes ne sont pas soulagés par les antihistaminiques. Chez ces patients, il faut envisager l'utilisation d'un autre type de membrane à dialyse ou d'une classe différente d'antihypertenseurs.

Dans de rares cas, des patients recevant des inhibiteurs de l'ECA ont éprouvé des réactions anaphylactoïdes potentiellement mortelles lors de l'aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL) avec du sulfate de dextran. L'interruption temporaire du traitement par les inhibiteurs de l'ECA avant chaque séance d'aphérèse a permis d'éviter la survenue de ces réactions.

Chez des patients recevant des inhibiteurs de l'ECA, pendant un traitement de désensibilisation par injection de venin d'hyménoptères (abeilles, guêpes, etc.), on a signalé des cas isolés de réaction anaphylactoïde prolongée, mettant en danger la vie de ces patients. On a donc interrompu temporairement, pendant au moins 24 heures, le traitement par les inhibiteurs de l'ECA chez ces patients et constaté la disparition de ce type de réaction, qui a toutefois réapparu à l'occasion d'une nouvelle provocation par inadvertance.

Hypersensibilité aux diurétiques thiazidiques

Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent survenir chez les patients ayant ou non des antécédents d'allergies ou d'asthme bronchique.

Une exacerbation ou un déclenchement d'un lupus érythémateux disséminé ont également été rapportés chez des patients traités par l'hydrochlorothiazide.

Métabolisme

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'HCT, peuvent causer des déséquilibres hydro-électrolytiques (hypokaliémie, hyponatrémie et alcalose hypochlorémique).

Chez certains patients, les diurétiques thiazidiques, y compris l'HCT, peuvent produire une hyperuricémie ou déclencher une crise de goutte.

Les diurétiques thiazidiques peuvent réduire le taux d'iode lié aux protéines sériques sans manifestations de troubles thyroïdiens.

Les diurétiques thiazidiques augmentent l'excrétion urinaire de magnésium, ce qui peut entraîner une hypomagnésémie.

Les diurétiques thiazidiques peuvent abaisser l'excrétion urinaire du calcium. Ils peuvent entraîner une élévation légère et intermittente de la calcémie en l'absence de toute anomalie avérée du métabolisme du calcium. Une hypercalcémie marquée peut être la manifestation d'une hypoparathyroïdie jusqu'alors inapparente. Il faut cesser l'administration du diurétique thiazidique avant d'effectuer des épreuves de la fonction parathyroïdienne.

Le traitement par un diurétique thiazidique peut s'accompagner de hausses de la cholestérolémie, de la triglycéridémie et de la glycémie.

L'emploi d'inhibiteurs de l'ECA chez des patients diabétiques peut accentuer l'effet hypoglycémiant des antidiabétiques oraux ou de l'insuline (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).

Dans le cadre d'essais cliniques, on a observé des concentrations de potassium sérique élevées (plus de 5,7 mEq/L) chez environ 1 % des patients hypertendus traités par l'inhibiteur de l'ECA ramipril. Dans la plupart des cas, il s'agissait d'anomalies isolées qui se sont résorbées malgré la poursuite du traitement. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie peuvent inclure l'insuffisance rénale, le diabète sucré et l'usage concomitant d'agents pour traiter l'hypokaliémie ou d'autres médicaments associés à des élévations du potassium sérique (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Agents augmentant la concentration de potassium sérique).

On doit avertir les patients de ne prendre aucun substitut de sel renfermant du potassium sans avoir consulté préalablement leur médecin.

Considérations périopératoires

Utilisation en chirurgie et en anesthésie

Chez les sujets qui subissent une intervention chirurgicale importante ou pendant l'anesthésie au moyen d'agents qui entraînent une hypotension, Altace HCT peut bloquer la formation d'angiotensine II secondaire à la libération compensatrice de rénine. Si une hypotension imputée à ce mécanisme est présente, on peut la corriger par expansion volumique.

Les dérivés thiazidiques peuvent augmenter la réponse à la tubocurarine.

Les patients devant subir une intervention chirurgicale ou une anesthésie doivent mentionner à leur médecin qu'ils prennent un inhibiteur de l'ECA.

Fonction rénale

L'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone a entraîné des changements de la fonction rénale chez les individus prédisposés. Chez les patients dont la fonction rénale peut être dépendante de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, comme ceux présentant une sténose vasculaire rénale bilatérale, une sténose vasculaire rénale unilatérale alors qu'un seul rein est présent, ou encore une insuffisance cardiaque grave, le traitement par des agents qui inhibent ce système a été associé à de l'oligurie, à une hyperazotémie progressive et, rarement, à une insuffisance rénale aiguë et à la mort. Chez les patients prédisposés, l'utilisation concomitante d'un diurétique peut faire augmenter le risque davantage.

Une évaluation appropriée de la fonction rénale devrait accompagner l'utilisation d'Altace HCT.

Altace HCT doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance rénale parce que ceux-ci peuvent avoir besoin de doses plus faibles ou moins fréquentes (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Durant un traitement en présence d'insuffisance rénale, il faut exercer une surveillance étroite de la fonction rénale en utilisant les moyens jugés appropriés (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire, Surveillance de la fonction rénale).

Les diurétiques thiazidiques peuvent ne pas convenir aux patients dont la fonction rénale est altérée et sont inefficaces lorsque la clairance de la créatinine est égale ou inférieure à 30 mL/min (c.-à-d. insuffisance rénale modérée ou grave).

L'hydrochlorothiazide peut déclencher ou aggraver une hyperazotémie. Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, ce médicament peut produire un effet cumulatif. Si une hyperazotémie ou une oligurie surviennent au cours traitement, il faut cesser le traitement par le diurétique.

Populations particulières

Femmes enceintes

Administrés à des femmes enceintes, les inhibiteurs de l'ECA peuvent constituer une cause de morbidité et de mortalité fœtales et néonatales. On a signalé plusieurs douzaines de cas dans la documentation scientifique à l'échelle mondiale. Dès que la grossesse est détectée, il faut interrompre le traitement par Altace HCT.

Dans de rares cas (probablement moins de 1 grossesse sur 1 000) où il n'y a pas de solution de rechange à un traitement par un inhibiteur de l'ECA, les mères doivent être informées des risques possibles pour le fœtus. Il faut faire une série d'échographies afin d'évaluer le développement et l'état de santé du fœtus ainsi que le volume de liquide amniotique.

En présence d'oligohydramnios, on doit interrompre le traitement par Altace HCT à moins qu'il ne soit considéré comme essentiel à la survie de la mère. Il peut être utile de faire un examen de réactivité fœtale (ERF) ou d'établir un profil biophysique, selon le stade de la grossesse. Si des inquiétudes persistent au sujet de l'état de santé du fœtus, on doit envisager une épreuve à l'ocytocine. Cependant, les patientes et les médecins doivent être conscients qu'au moment où l'oligohydramnios se manifeste, il est possible que le fœtus ait déjà subi des lésions irréversibles.

Les nourrissons qui ont été exposés *in utero* aux inhibiteurs de l'ECA doivent faire l'objet d'une étroite surveillance afin de déceler une hypotension, une oligurie ou une hyperkaliémie. En cas d'oligurie, il faut prendre les mesures nécessaires pour maintenir la tension artérielle et l'irrigation rénale. Il peut également être nécessaire de procéder à une exsanguino-transfusion ou à une dialyse pour faire augmenter la tension artérielle ou compenser une altération de la fonction rénale; toutefois, l'expérience limitée que nous avons de ces méthodes ne nous a pas permis de les associer à des avantages cliniques significatifs. De plus, on ne sait pas si le ramipril ou le ramiprilate peuvent être éliminés de l'organisme par hémodialyse.

Puisque l'emploi d'Altace HCT durant la grossesse peut entraîner des lésions et même la mort du fœtus, il est important de dire aux patientes d'informer leur médecin le plus rapidement possible si elles tombent enceintes.

Tableau 2 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre	Réf	Effet	Commentaire
Traitement diurétique concomitant	EC	Effets hypotensifs	Chez les patients qui prennent concurremment des inhibiteurs de l'ECA et des diurétiques, et particulièrement chez ceux qui ont amorcé un traitement diurétique récemment, on peut parfois observer une baisse excessive de la tension artérielle après le début du traitement. Il faut soumettre le patient à une étroite surveillance durant plusieurs heures après l'administration de la première dose, et ce, jusqu'à ce que la tension artérielle se soit stabilisée (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
Agents augmentant la concentration de potassium sérique	EC	Élévation du potassium sérique	Étant donné que le ramipril diminue la production d'aldostérone, une élévation du potassium sérique peut survenir. Il faut donc réserver l'administration de diurétiques d'épargne potassique, tels que la spironolactone, le triamtérène, l'amiloride, ou les suppléments potassiques, aux cas d'hypokaliémie objectivée; de plus, il faut les administrer avec prudence et mesurer fréquemment la concentration de potassium sérique, parce que ces agents peuvent entraîner une augmentation significative de celle-ci. Les succédanés du sel qui contiennent du potassium doivent aussi être utilisés avec prudence (voir également « Agents anti-inflammatoires non stéroïdiens »).
Agents provoquant la libération de rénine	T	Intensification des effets antihypertensifs	Les antihypertenseurs qui provoquent la libération de rénine augmentent l'effet antihypertensif du ramipril.
Lithium	EC	Augmentation de la concentration sérique de lithium et symptômes d'intoxication au lithium.	On a observé une augmentation de la concentration de lithium sérique ainsi que des symptômes d'intoxication au lithium chez des patients qui recevaient des inhibiteurs de l'ECA et des diurétiques thiazidiques pendant un traitement par le lithium. Si ces médicaments doivent être administrés ensemble, on recommande de couper de moitié (50 %) la dose de lithium et de mesurer fréquemment la concentration sérique de lithium, les électrolytes et l'apport de liquides. Ces médicaments doivent être administrés avec prudence et une surveillance fréquente des concentrations de lithium est recommandée. La prise concomitante de diurétiques thiazidiques risque de majorer le risque d'intoxication au lithium.
Antiacides	EC	Pas d'effet	Lors d'un essai croisé ouvert avec randomisation portant sur une dose unique et auquel ont participé 24 hommes, on a établi que l'administration concomitante d'un antiacide, composé d'hydroxydes de magnésium et d'aluminium, n'a pas modifié la biodisponibilité du ramipril ni le profil pharmacocinétique du ramiprilate.
Digoxine	EC	Pas de changement des concentrations sériques de ramipril, du ramiprilate, et de la digoxine avec l'emploi du ramipril. La perturbation électrolytique causée par les diurétiques thiazidiques (principalement hypokaliémie et hypomagnésémie) majore le risque d'intoxication à la digoxine.	Lors d'un essai ouvert, on a administré à 12 patients de multiples doses de ramipril et de digoxine, et on n'a observé aucun changement quant aux concentrations sériques de ramipril, de ramiprilate et de digoxine. La portée clinique de la toxicité de la digoxine avec les diurétiques thiazidiques est importante. Il faut surveiller les électrolytes sériques et en particulier les concentrations de potassium et de magnésium et administrer au besoin des suppléments de potassium et/ou de magnésium.
Warfarine		Pas d'altération de l'effet anticoagulant avec l'emploi du ramipril.	L'administration concomitante de ramipril et de warfarine n'a pas altéré l'effet anticoagulant de cette dernière.
Acenocoumarol	EC	Pas d'effet significatif sur la tension artérielle, la vitesse de coagulation et les facteurs de coagulation avec l'emploi du ramipril.	Lors d'un essai par administration réitérée portant sur les interactions pharmacodynamiques et réalisé à double insu et avec témoins placebo, on a administré à 14 patients souffrant d'hypertension légère du ramipril et des doses thérapeutiques d'acénocoumarol; les résultats ont révélé que la tension artérielle, la vitesse de coagulation, mesurée par un thrombotest, et les facteurs de coagulation n'ont pas été modifiés de façon significative.
Agents anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	EC	Risque accru d'altération de la fonction rénale et augmentation du taux de potassium sérique. Atténuation possible des effets diurétiques, natriurétiques et antihypertensifs.	L'administration concomitante d'AINS (p. ex., l'indométhacine) peut atténuer l'effet antihypertensif des inhibiteurs de l'ECA. L'usage concomitant d'inhibiteurs de l'ECA et d'AINS peut accroître le risque d'insuffisance rénale et entraîner une élévation de la concentration de potassium sérique (voir également « Agents augmentant la concentration de potassium sérique »). On doit éviter si possible l'emploi concomitant d'AINS avec Altace HCT (ramipril/hydrochlorothiazide). Si ce n'est pas possible, une surveillance étroite de la créatininémie, du taux de potassium sérique et du poids du patient s'impose. On doit s'assurer que les effets diurétiques escomptés sont biens présents et augmenter la dose au besoin ou cesser l'administration de l'AINS. Une surveillance de la fonction rénale est également nécessaire.
Antidiabétiques (p. ex., insuline et sulfonylurées)	EC	Réactions hypoglycémiques avec les inhibiteurs de l'ECA. Réactions hyperglycémiques avec les diurétiques thiazidiques.	L'administration d'inhibiteurs de l'ECA peut diminuer l'insulinorésistance. Dans des cas isolés, un tel effet est susceptible d'entraîner des réactions hypoglycémiques chez les patients qui prennent également des antidiabétiques. Par conséquent, il est recommandé de procéder à une surveillance particulièrement étroite de la glycémie durant la phase initiale du traitement concomitant. Cette interaction risque d'avoir une portée clinique, bien que minime ou modérée. L'effet peut ne se manifester qu'après plusieurs jours ou mois de traitement. On doit procéder à une surveillance de la glycémie et des taux de potassium et administrer au besoin des suppléments de potassium et/ou ajuster la dose des antidiabétiques.
Myorelaxants (de type curarisant)	T	Risque d'augmentation des effets des myorelaxants non dépolarisants par les diurétiques thiazidiques.	Les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter la réponse aux myorelaxants curarisants non dépolarisants et entraîner une dépression respiratoire prolongée à ces médicaments. L'hypokaliémie induite par les diurétiques thiazidiques augmente la résistance à la dépolarisation par suite de l'hyperpolarisation de la plaque motrice, ce qui se traduit par un blocage neuromusculaire accru. Il faut surveiller les signes d'hypokaliémie induite par les dérivés thiazidiques et corriger la situation. S'il est impossible de corriger l'hypokaliémie avant que l'administration du myorelaxant n'ait lieu, il faut envisager de diminuer la dose de ce dernier. On ne connaît pas la portée clinique de cette interaction.
Sympathomimétiques	T	Réduction de l'effet antihypertensif	Une diminution des effets antihypertensifs des diurétiques thiazidiques peut se produire. Une baisse de la réponse artérielle à la norépinéphrine peut survenir, mais elle est insuffisante pour contrer l'efficacité thérapeutique de l'agent vasopresseur. On ne connaît pas la portée clinique de cette interaction.
Alcool, barbituriques, narcotiques	T	Hypotension orthostatique	Un risque d'hypotension orthostatique existe. L'alcool, les barbituriques et les narcotiques peuvent potentialiser les effets antihypertensifs des diurétiques thiazidiques. La consommation d'alcool est à éviter, en particulier au début du traitement (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Corticostéroïdes	T	Risque d'hypokaliémie. La rétention hydrosodée induite par les corticostéroïdes peut s'opposer à la réponse antihypertensive aux diurétiques thiazidiques.	On doit surveiller les taux de potassium sérique et administrer du potassium au besoin. On doit aussi surveiller la tension artérielle et ajuster le traitement en conséquence.

Légende : T = théorique, EC = essai clinique

Données chez l'humain : On ne sait pas si une exposition limitée au premier trimestre de la grossesse peut avoir un effet nocif sur le fœtus. L'utilisation des inhibiteurs de l'ECA pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse a été associée à des lésions fœtales et néonatales, incluant l'hypotension, l'hypoplasie crânienne néonatale, l'anurie, l'insuffisance rénale réversible ou irréversible et la mort. On a également signalé de l'oligohydramnios qui semblait causé par une diminution de la fonction rénale du fœtus; ces cas étaient associés à une contracture des membres, à une malformation craniofaciale et à un développement pulmonaire hypoplasique du fœtus. On a également rapporté des naissances prématurées et une persistance du canal artériel, mais on ne peut déterminer avec certitude si ces événements sont attribuables à une exposition aux inhibiteurs de l'ECA.

Données chez l'animal : On n'a observé aucun effet tératogène attribuable au ramipril dans les études effectuées chez des rates, des lapines et des macaques femelles gravides. Les doses utilisées étaient de 10, 100 ou 1 000 mg/kg chez les rates (soit 2 500 fois la dose maximale chez l'humain), de 0,4, 1,0 ou 2,5 mg/kg chez les lapines (soit 6,25 fois la dose maximale chez l'humain) et de 5, 50 ou 500 mg/kg chez les macaques femelles (soit 1 250 fois la dose maximale chez l'humain). Chez les rates, la dose la plus élevée a provoqué une diminution de la consommation de nourriture entraînant une baisse du poids des petits à la naissance et une diminution du gain pondéral durant la période de lactation. Chez les lapines gravides, on a rapporté de la mortalité (doses élevée et moyenne) ainsi qu'une perte pondérale et chez les mères macaques gravides, de la mortalité (doses élevée et moyenne), des vomissements et une diminution du gain pondéral.

Femmes qui allaitent

On a pu observer, lors de l'administration d'une dose orale unique de 10 mg de ramipril, la présence dans le lait maternel de quantités non décelables, au seuil de détection fixé, de ramipril et de ses métabolites. Toutefois, comme il est possible que l'administration de doses multiples produise de faibles concentrations de médicament dans le lait maternel, ce qu'on ne peut prévoir à partir d'essais portant sur une dose unique, et comme on sait que les diurétiques thiazidiques sont excrétés dans le lait maternel, Altace HCT ne devrait pas être administré aux mères qui allaitent (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Femmes qui allaitent).

Enfants

L'innocuité et l'efficacité d'Altace HCT chez les enfants n'ont pas été établies; son utilisation n'est donc pas recommandée dans ce groupe d'âge.

Personnes âgées

Comme la réserve cardiaque des personnes âgées est diminuée, il faut s'attendre à une plus grande sensibilité chez ces patients (> 65 ans).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Surveillance hématologique

Une surveillance périodique de la numération leucocytaire doit être envisagée en vue de déceler la présence éventuelle d'une leucopénie attribuable au ramipril, l'inhibiteur de l'ECA entrant dans la composition d'Altace HCT. Il est recommandé d'assurer une surveillance plus fréquente durant la phase initiale du traitement, de même que chez les patients qui présentent une insuffisance rénale ou une maladie du collagène préexistante (p. ex., un lupus érythémateux ou une sclérodermie) ou qui reçoivent d'autres médicaments pouvant modifier leur profil sanguin (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin, Neutropénie et agranulocytose).

Surveillance du métabolisme

Une surveillance appropriée des électrolytes et de la glycémie est requise.

Surveillance de la fonction rénale

Une évaluation appropriée de la fonction rénale devrait accompagner l'emploi d'Altace HCT. Durant un traitement en présence d'insuffisance rénale, il faut exercer une surveillance étroite de la fonction rénale en utilisant les moyens jugés appropriés (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale).

EFFETS INDÉSIRABLES :

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables observés le plus souvent avec Altace HCT (ramipril/hydrochlorothiazide) étaient la céphalée (3,9 %), les étourdissements (2,2 %) et la bronchite (2,1 %). La tachycardie s'est révélée l'effet indésirable grave le plus fréquent d'après les résultats de différents essais cliniques du réunis (0,2 %).

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Tableau 1 : Effets indésirables survenus à une fréquence ≥ 1 % chez les patients prenant du ramipril et de l'HCT au cours des essais cliniques

Effets indésirables	Ramipril + HCT* *n* = 967 (%)	Ramipril *n* = 1 058 (%)	HCT *n* = 515 (%)	Placebo *n* = 44 (%)
Céphalées	3,9	1,7	6,0	4,5
Étourdissements	2,2	1,5	1,0	4,5
Bronchite	2,1	0,5	0,4	0,0
Névralgie	1,9	0,4	0,4	2,3
Infection	1,8	0,4	1,2	2,3
Infection des voies respiratoires supérieures	1,4	0,4	0,8	2,3
Asthénie	1,3	1,3	1,6	2,3
Toux accrue	1,3	1,2	1,0	0,0
Dorsalgie	1,0	0,6	0,6	0,0

* Patients prenant Altace HCT ou du ramipril et de l'hydrochlorothiazide en association.

Effets indésirables survenus à une fréquence < 1 % au cours des essais cliniques

Organisme entier : réactions allergiques, fièvre et choc.

Appareil cardiovasculaire : angine de poitrine, hypotension, palpitations, hypotension orthostatique, syncope et tachycardie.

Appareil digestif : constipation, gastro-entérite, douleurs gastro-intestinales et nausées.

Métabolisme et nutrition : soif excessive, goutte, hyperglycémie, hyperuricémie, hypokaliémie et œdème périphérique.

Appareil locomoteur : arthralgie et myalgie.

Système nerveux : anxiété, apathie, dépression, sécheresse de la bouche, bouffées vasomotrices, nervosité, paresthésie, troubles du sommeil, somnolence, transpiration et tremblements.

Appareil respiratoire : dyspnée et sinusite.

Peau et annexes : alopécie, œdème de Quincke, éruptions maculopapulaires, prurit, psoriasis et éruptions cutanées.

Organes des sens : conjonctivite, perte de la sensibilité gustative et acouphènes.

Appareil génito-urinaire : impuissance, insuffisance rénale et altération de la fonction rénale.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Hydrochlorothiazide

Épreuves de la fonction rénale : élévations des taux sériques d'acide urique.

Cholestérol : augmentation de la cholestérolémie et de la triglycéridémie.

Glucose : diminution de la tolérance au glucose. Chez les patients atteints d'un diabète sucré, cela peut entraîner une perte de l'équilibre métabolique.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Appareil cardiovasculaire : tachycardie, palpitations, troubles orthostatiques, hypotension, asthénie, angine de poitrine, arythmie cardiaque, syncope, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique et œdème périphérique.

Système nerveux central : céphalées, troubles de l'équilibre, faiblesse et sensations de tête légère, étourdissements, acouphènes, paresthésie, nervosité, humeur dépressive, tremblements, agitation, confusion, sensation d'anxiété, impuissance érectile transitoire, transpiration et somnolence.

Peau : réactions cutanées ou muqueuses (se manifestant par des éruptions, du prurit ou de l'urticaire), éruption maculopapulaire, érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, alopécie ou photosensibilité, pemphigus, exacerbation du psoriasis, exanthème et énanthème psoriasiforme ou pemphigoïde, ou onycholyse.

Système endocrinien et métabolisme : diminution des taux sériques de sodium, hypochlorémie, hypomagnésémie, hypercalcémie, apparition ou aggravation d'une alcalose métabolique, augmentation du taux sérique de potassium causée par le ramipril et diminution du taux de potassium causée par l'hydrochlorothiazide. Signes généraux de perturbation de l'équilibre électrolytique : céphalées, somnolence, confusion et crampes musculaires. Augmentation de l'excrétion des liquides.

Appareil digestif : vascularite, nausées, élévations des taux d'enzymes hépatiques et/ou de bilirubine, ictère cholestatique, sécheresse de la bouche, glossite, réactions inflammatoires de la bouche et du tube digestif, malaises abdominaux, douleurs gastriques (y compris les douleurs évoquant une gastrite), troubles digestifs, altérations de l'odorat et du goût, constipation, diarrhée, vomissements, élévations des taux des enzymes pancréatiques, pancréatite, lésions hépatiques (y compris insuffisance hépatique aiguë).

Appareil génito-urinaire : élévation des taux d'urée et de créatinine sériques et altération de la fonction rénale pouvant évoluer vers une insuffisance rénale aiguë, aggravation d'une néphrite interstitielle et d'une protéinurie préexistante (bien qu'en général les inhibiteurs de l'ECA diminuent la protéinurie), baisse de la libido et impuissance érectile transitoire.

Système sanguin : les réactions hématologiques aux inhibiteurs de l'ECA sont plus probables chez les insuffisants rénaux et chez les personnes qui ont une maladie du collagène concomitante (p. ex., lupus érythémateux disséminé ou sclérodermie), ou encore, chez les patients traités par d'autres médicaments pouvant modifier le profil sanguin (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Anémie hémolytique, diminution de la numération leucocytaire ou plaquettaire, agranulocytose, pancytopénie et dépression de la moelle osseuse.

Système immunitaire : la fièvre, l'éosinophilie, l'œdème de Quincke et les autres réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes non reliées pharmacologiquement au ramipril ou à l'un des autres ingrédients sont rares (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire). Des réactions anaphylactiques à l'hydrochlorothiazide sont possibles. Le risque et la gravité des réactions anaphylactoïdes au venin d'insectes sont augmentés en présence d'une inhibition de l'ECA.

Appareil locomoteur : myalgie, arthralgie et crampes musculaires.

Appareil respiratoire : toux sèche (non productive) accompagnée de picotements, congestion nasale, sinusite, bronchite, bronchospasme et dyspnée.

Organes des sens : troubles visuels et troubles de l'audition.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aperçu

Interactions médicament-médicament

Voir le Tableau 2 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction médicament-aliment importante n'a été relevée avec le ramipril ou avec l'hydrochlorothiazide.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

Exploration de la fonction parathyroïdienne

L'hydrochlorothiazide favorise la réabsorption du calcium rénal et peut causer une hypercalcémie. Il faut donc en tenir compte quand on procède à une exploration de la fonction parathyroïdienne.

Effets du médicament sur le style de vie

On ne dispose d'aucune information à ce sujet.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION :

Considérations posologiques

- La posologie doit être individualisée.
- Altace HCT (ramipril/hydrochlorothiazide) n'est pas recommandé pour le traitement initial.
- La dose d'Altace HCT doit être déterminée après ajustement individuel de chaque composant du médicament.
- Les patients en dialyse requièrent une attention spéciale.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Une fois que la dose de chaque composant a été ajustée correctement conformément à la description ci-dessous, Altace HCT peut être substitué aux médicaments individuels si l'association fixe permet d'assurer la dose et la fréquence requises (voir les sections INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dose habituelle : 2,5 mg de ramipril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide (correspondant à 1 comprimé Altace HCT 2,5/12,5) par jour. En général, la dose quotidienne doit être prise le matin, en une seule dose.

Le médecin jugera de l'ajustement posologique requis en fonction de la gravité de l'hypertension et des autres facteurs de risque associés.

Dose quotidienne maximale : 10 mg de ramipril et 50 mg d'hydrochlorothiazide (correspondant à 4 comprimés Altace HCT 2,5/12,5 ou à 2 comprimés Altace HCT 5/25).

Posologie en présence d'une insuffisance rénale

Clairance de la créatinine entre 30 et 60 mL/min/1,73 m^2 de surface corporelle : la dose quotidienne maximale recommandée en présence d'une insuffisance rénale est de 5 mg de ramipril et de 25 mg d'hydrochlorothiazide (correspondant à 2 comprimés Altace HCT 2,5/12,5 ou à 1 comprimé Altace HCT 5/25).

Dose oubliée

Si le patient a oublié de prendre une dose de ce médicament, il doit la prendre aussitôt que possible. Toutefois, s'il est presque l'heure de prendre la prochaine dose, il ne doit pas prendre la dose oubliée et simplement attendre l'heure prévue pour la prochaine dose. Il ne faut jamais prendre 2 doses à la fois.

Administration

Les comprimés Altace HCT doivent être avalés avec une quantité suffisante de liquide (environ ½ verre). Les comprimés ne doivent être ni croqués ni écrasés.

En général, on recommande de prendre la dose quotidienne en une seule prise le matin. La prise de nourriture ne devrait pas avoir d'effet sur Altace HCT.

SURDOSAGE :

Le surdosage peut causer une diurèse persistante, une vasodilatation périphérique excessive (accompagnée d'une hypotension marquée, de déséquilibres électrolytiques, d'arythmies cardiaques, d'une altération de la conscience pouvant mener jusqu'au coma et aux convulsions cérébrales).

Traitement

On doit instaurer un traitement de soutien symptomatique. On peut envisager une détoxification primaire, par exemple, par l'administration d'adsorbants. En présence d'une hypotension, outre les mesures de remplissage vasculaire, on doit considérer l'administration d'agonistes α_1-adrénergiques (p. ex., norépinéphrine, dopamine) ou d'angiotensine II (angiotensinamide).

On possède très peu d'expérience voire aucune quant à l'efficacité de mesures telles que la diurèse forcée, l'altération du pH urinaire, l'hémofiltration ou la dialyse, pour éliminer le ramipril ou le ramiprilate. Toutefois, si l'on envisage de procéder à une dialyse ou à une hémofiltration, on doit prendre en compte les risques de réactions anaphylactoïdes associés aux membranes à haute perméabilité (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Réactions anaphylactoïdes aux inhibiteurs de l'ECA).

La dialyse a peu d'effet sur l'élimination des diurétiques thiazidiques.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE :

Mode d'action

Altace HCT (ramipril/hydrochlorothiazide) exerce des effets antihypertensifs et diurétiques. Le ramipril et l'hydrochlorothiazide sont utilisés en monothérapie ou en traitement d'association. Les effets antihypertensifs de ces deux médicaments sont complémentaires.

L'abaissement tensionnel produit par l'association des 2 composants est plus puissant que celui produit par l'un ou l'autre administré en monothérapie. On n'a pratiquement relevé aucun effet sur les taux sériques de potassium chez les patients traités par le ramipril et un diurétique thiazidique (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Métabolisme).

Pharmacodynamie

Ramipril : L'administration de ramipril entraîne une diminution marquée de la résistance vasculaire périphérique. L'administration de ramipril à des patients souffrant d'hypertension artérielle entraîne une baisse de la tension artérielle, à la fois dans les positions couchée et debout, sans accélération compensatoire de la fréquence cardiaque.

Chez la plupart des patients, l'effet antihypertensif se manifeste entre 1 à 2 heures après l'administration d'une dose unique par voie orale, l'effet maximal étant atteint de 3 à 6 heures après l'administration. L'effet antihypertensif d'une dose unique persiste habituellement 24 heures.

L'interruption soudaine du ramipril ne cause pas de hausse rapide et excessive de la tension artérielle.

Hydrochlorothiazide : L'excrétion hydro-électrolytique commence environ 2 heures après l'administration du médicament pour atteindre son effet maximal entre 3 et 6 heures. Les effets durent de 6 à 12 heures.

Il faut plusieurs jours pour que les effets antihypertensifs se manifestent et il faut compter de 2 à 4 semaines pour atteindre l'effet thérapeutique optimal.

Pharmacocinétique

Tableau 3 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques obtenus à la suite de l'administration de doses uniques d'Altace HCT à 5/25 mg, de ramipril à 5 mg, d'HCT à 25 mg ou de ramipril à 5 mg + HCT à 25 mg dans l'étude HOE9829/1502

Moyenne arithmétique (CV %) (Moyenne géométrique [des moindres carrés])				
Substrat	C_{max} (ng/mL)	t_{max} [h]	ASC_T [ng*h/mL]	$ASC_{(0-72)}$ [ng*h/mL]
Altace HCT comprimé 5/25 mg				
- ramipril	19,348±37,7 (17,896)	0,50±26,8	25,256±63,3 (21,646)	—
- ramiprilate	6,576±47,4 (6,061)	2,50±33,3	—	119,102±25,3 (116,192)
- HCT	140,95±23,8 (137,08)	2,00±44,2	993,53±18,5 (980,65)	—
Ramipril comprimé de 5 mg				
- ramipril	21,712±42,2 (19,649)	0,50±70,0	26,546±70,9 (22,500)	—
- ramiprilate	6,588±62,7 (5,703)	2,57±51,3	—	116,693±29,0 (110,362)
HCT comprimé de 25 mg				
- HCT	140,52±24,2 (136,21)	2,00±47,3	1048,70±24,8 (1021,52)	—
Ramipril comprimé de 5 mg + HCT comprimé de 25 mg				
- ramipril	21,035±33,1 (19,896)	0,53±35,3	25,317±65,1 (22,024)	—
- ramiprilate	5,941±51,6 (5,328)	3,00±38,0	—	108,716±21,1 (105,633)
- HCT	144,85±30,3 (138,38)	2,00±36,5	969,92±21,5 (953,41)	—

On n'a pas observé d'interaction pharmacocinétique importante entre le ramipril et l'hydrochlorothiazide administrés sous forme d'association fixe (comprimé de ramipril et d'hydrochlorothiazide 5 mg/25 mg de sanofi-aventis Canada Inc.) à jeun, si l'on se fie aux paramètres (C_{max} et ASC) du ramipril et de l'hydrochlorothiazide.

Ramipril

Absorption : Après son administration orale, le ramipril est rapidement absorbé et dans une proportion d'au moins 56 %, comme le montre la mesure du produit radiomarqué dans l'urine, qui constitue une des voies d'élimination. La prise de nourriture en même temps que le ramipril n'a pas d'effet important sur l'absorption de ce dernier.

Distribution : À la suite de la biotransformation et de l'activation du précurseur de médicament, la biodisponibilité du ramipril administré par voie orale est de 20 %.

Après l'administration orale de 2,5 et de 5 mg de ramipril, la biodisponibilité du ramiprilate est environ de 45 % par rapport à sa biodisponibilité après l'administration intraveineuse des mêmes doses.

Les concentrations plasmatiques maximales de ramipril sont atteintes dans l'heure qui suit son administration orale, tandis que celles du ramiprilate sont atteintes 2 à 4 heures après l'administration orale du ramipril. Le ramipril et le ramiprilate se lient aux protéines dans une proportion d'environ 73 % et 56 % respectivement.

Métabolisme : Le précurseur ramipril subit un premier passage hépatique essentiel à la formation de son seul métabolite actif, le ramiprilate (par hydrolyse, qui a principalement lieu dans le foie). En plus de cette biotransformation en ramiprilate, le ramipril est glucuronisé et transformé en ester de dicétopipérazine. Le ramiprilate est lui aussi glucuronisé et transformé en acide dicétopipérazinique.

Lorsque le ramipril est administré à fortes doses (10 mg), l'altération de la fonction hépatique retarde l'activation du ramipril en ramiprilate, ce qui entraîne une augmentation des taux plasmatiques de ramipril.

Excrétion : Après l'administration orale d'une dose de 10 mg de ramipril radiomarqué, environ 40 % de la radioactivité totale se retrouve dans les fèces et environ 60 % dans l'urine. La demi-vie d'élimination du ramipril est approximativement de 1 heure.

Le ramiprilate ou ses propres métabolites représentent environ 80 à 90 % des métabolites retrouvés dans l'urine et la bile. Le glucuronide de ramipril et l'ester de dicétopipérazine représentent entre 10 et 20 % de la quantité totale, tandis que le ramipril sous forme inchangée en représente environ 2 %.

Les concentrations plasmatiques du ramiprilate diminuent de façon triphasique. La diminution initiale rapide, qui représente la distribution du médicament, a une demi-vie d'environ 3 heures. Elle est suivie d'une phase intermédiaire (demi-vie d'environ 15 heures) et d'une phase terminale dont les concentrations de ramiprilate sont très basses et la demi-vie d'environ 4 à 5 jours.

Malgré cette longue phase terminale, une dose quotidienne unique de 2,5 mg de ramipril ou plus donne des concentrations stables de ramiprilate à l'état d'équilibre après environ 4 jours. La demi-vie « utile », qui importe pour la posologie, est de 13 à 17 heures dans le cadre d'un schéma posologique à doses répétées.

L'excrétion rénale du ramiprilate est réduite en présence d'une insuffisance rénale, et la clairance rénale du ramiprilate est reliée proportionnellement à la clairance de la créatinine. Cela se traduit par une concentration plasmatique de ramiprilate élevée, qui diminue plus lentement que chez les personnes dont la fonction rénale est normale (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale).

Hydrochlorothiazide

Absorption : Environ 70 % de l'hydrochlorothiazide est absorbé à la suite de son administration orale; la biodisponibilité de l'hydrochlorothiazide après sa prise par voie orale est d'environ 70 %.

Distribution : L'hydrochlorothiazide est lié aux protéines dans une proportion d'environ 40 %.

Métabolisme : L'hydrochlorothiazide subit une biotransformation hépatique négligeable et on n'a pas démontré qu'il agissait comme inhibiteur ou inducteur des isoenzymes du CYP450.

Excrétion : L'hydrochlorothiazide est excrété presque entièrement (plus de 95 %) par voie rénale sous forme inchangée. Après l'administration orale d'une dose unique, on retrouve 50 à 70 % de la dose dans l'urine en 24 heures.

La demi-vie d'élimination est de 5 à 6 heures. En présence d'une insuffisance rénale, l'excrétion est réduite et la demi-vie prolongée. La clairance rénale de l'hydrochlorothiazide est en étroite corrélation avec la clairance de la créatinine.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants

On ne dispose pas de données sur le sujet.

Personnes âgées

Chez les sujets en bonne santé âgés de 65 à 76 ans, la pharmacocinétique du ramipril et du ramiprilate est similaire à celle observée chez les sujets plus jeunes en bonne santé.

Sexe

On ne dispose pas de données sur le sujet.

Race

L'effet antihypertensif des inhibiteurs de l'ECA administrés en monothérapie est en moyenne moins prononcé chez les personnes de race noire (population sujette à une hypertension à rénine basse) que chez les autres.

Insuffisance cardiovasculaire

La clairance de l'hydrochlorothiazide est réduite chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque.

Femmes qui allaitent

L'hydrochlorothiazide est excrété en petites quantités dans le lait maternel. Des études effectuées sur des animaux en lactation ont montré que le ramipril passe dans le lait (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Femmes qui allaitent).

Insuffisance hépatique

On n'a pas relevé de changements importants de la pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide en présence d'une cirrhose hépatique.

Chez des patients souffrant d'une altération de la fonction hépatique, la concentration plasmatique de ramipril a pratiquement triplé, bien que la concentration maximale de ramiprilate chez ces patients n'ait pas été différente de celle qu'on avait observée chez les patients ayant une fonction hépatique normale.

Le métabolisme hépatique ne joue pas de rôle important dans l'élimination de l'hydrochlorothiazide.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être administré aux personnes en cas de coma ou de pré-coma hépatiques. On doit l'administrer avec prudence chez les patients qui ont une maladie hépatique évolutive (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire).

Insuffisance rénale

On constate une réduction de l'excrétion urinaire du ramipril, du ramiprilate et de ses métabolites chez les patients présentant une altération de la fonction rénale. La clairance rénale du ramiprilate est liée de façon proportionnelle à la clairance de la créatinine. Cela se traduit par une élévation des concentrations plasmatiques du ramiprilate qui diminuent plus lentement que chez les personnes dont la fonction rénale est normale.

Chez des patients dont la clairance de la créatinine était inférieure à 40 mL/min/1,73 m^2, on a observé des augmentations, par rapport aux sujets dits normaux, de la C_{max} et de l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations de ramipril et de ramiprilate, lors de l'administration de multiples doses de 5 mg de ramipril (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION — Posologie recommandée et ajustement posologique, Utilisation en présence d'insuffisance rénale).

La clairance de l'hydrochlorothiazide est diminuée en cas d'une insuffisance rénale.

L'hydrochlorothiazide doit être présent en quantité suffisante au site d'action, c'est-à-dire dans le tube rénal pour exercer ses effets thérapeutiques. Or, comme l'hydrochlorothiazide atteint ce site presque exclusivement par sécrétion tubulaire, par l'intermédiaire du co-transporteur des acides organiques, de plus fortes doses sont nécessaires en présence d'une insuffisance rénale modérée, puisque dans ce cas la sécrétion tubulaire est diminuée. Cependant, une fois que la créatinine a atteint un seuil inférieur de 30 à 50 mL/min, l'hydrochlorothiazide n'est plus efficace.

Polymorphisme génétique

On ne dispose pas de données sur le sujet.

STABILITÉ ET CONSERVATION :

Conserver Altace HCT (ramipril/hydrochlorothiazide) dans son contenant d'origine à la température ambiante (entre 15 et 30 °C) et seulement jusqu'à la date inscrite sur le contenant.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT :

Ingrédients actifs

Ramipril et hydrochlorothiazide

Altace HCT	Description
Altace HCT 2,5/12,5 (2,5 mg de ramipril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide)	Comprimé blanc ou presque blanc, oblong, sécable des 2 côtés.
	Inscription supérieure : HNV/HNV
	Inscription inférieure : aucune
Altace HCT 5/12,5 (5 mg de ramipril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide)	Comprimé rose, oblong, sécable des 2 côtés.
	Inscription supérieure : 41/AV
	Inscription inférieure : aucune
Altace HCT 5/25 (5 mg de ramipril et 25 mg d'hydrochlorothiazide)	Comprimé blanc ou presque blanc, oblong, sécable des 2 côtés et portant les inscriptions suivantes :
	Inscription supérieure : HNW/HNW
	Inscription inférieure : aucune
Altace HCT 10/12,5 (10 mg de ramipril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide)	Comprimé orange, oblong, sécable des 2 côtés.
	Inscription supérieure : 42/AV
	Inscription inférieure : aucune
Altace HCT 10/25 (10 mg de ramipril et 25 mg d'hydrochlorothiazide)	Comprimé rose, oblong, sécable des 2 côtés.
	Inscription supérieure : 39/AV
	Inscription inférieure : aucune

Ingrédients non médicinaux

Altace HCT 2,5/12,5 et Altace HCT 5/25

- Hydroxypropylméthylcellulose, cellulose microcristalline, amidon de maïs prégélatinisé et stéarylfumarate de sodium.

Altace HCT 5/12,5 et Altace HCT 10/25

- Hydroxypropylméthylcellulose, cellulose microcristalline, amidon de maïs prégélatinisé, oxyde de fer rouge et stéarylfumarate de sodium.

Altace HCT 10/12,5

- Hydroxypropylméthylcellulose, cellulose microcristalline, amidon de maïs prégélatinisé, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune et stéarylfumarate de sodium.

Les comprimés d'association Altace HCT sont présentés dans des boîtes de 28 comprimés sous forme de plaquettes alvéolées en aluminium et en PVC (2 plaquettes de 14 comprimés).

Références :

1. Chercheurs de l'étude *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE). Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000;342(3):145-153. **2.** Monographie d'Altace. **3.** Monographie d'Altace HCT.

Pour obtenir un exemplaire de la monographie de produit, veuillez communiquer avec :

sanofi-aventis Canada Inc.
2150, boul. St-Elzéar Ouest
Laval (Québec) Canada H7L 4A8

Copyright © 2007 sanofi-aventis. Tous droits réservés.

sanofi-aventis Canada Inc., Laval (Québec) H7L 4A8

Distribué par
sanofi-aventis Canada Inc., Laval (Québec) H7L 4A8

ALTACE ramipril

EN GARDE CONTRE LE DÉCÈS D'ORIGINE CARDIOVASCULAIRE

ALTACE HCT

COMPRIMÉS DE RAMIPRIL ET D'HYDROCHLOROTHIAZIDE

CCPP Membre R&D

CDN.RAM.07.01.01F
50084226

sanofi aventis
L'essentiel c'est la santé.

GUIDE POSOLOGIQUE

PrCOVERSYL®

Perindopril erbumine
Comprimés de 2, 4 et 8 mg

CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE
Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE
COVERSYL (perindopril erbumine) est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) sans groupement mercapto, utilisé dans le traitement de l'hypertension et de l'insuffisance cardiaque congestive légère à modérée. Après administration orale, COVERSYL est rapidement hydrolysé en perindoprilate, son principal métabolite actif. L'enzyme de conversion de l'angiotensine catalyse la conversion de l'angiotensine I en une substance vasoconstrictrice, l'angiotensine II. L'angiotensine II stimule aussi la sécrétion d'aldostérone par la glande corticosurrénale. L'inhibition de l'activité de l'ECA entraîne une baisse des concentrations d'angiotensine II, produisant ainsi une diminution de la vasoconstriction et de la sécrétion d'aldostérone. Ce dernier changement peut entraîner une légère augmentation du potassium sérique (voir PRÉCAUTIONS – Hyperkaliémie et utilisation concomitante de diurétiques d'épargne potassique). Des taux plus faibles d'angiotensine II et l'absence de rétrocontrôle négatif de la libération de rénine rénale qui l'accompagne entraînent une augmentation de l'activité rénine plasmatique. L'ECA est identique à la kininase II. Ainsi, l'administration de perindopril erbumine peut retarder la dégradation de la bradykinine, peptide vasodilatateur. Nous ne savons pas si cet effet contribue à l'activité thérapeutique de COVERSYL. Le mécanisme par lequel COVERSYL abaisse la pression artérielle semble être dû principalement à l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone. L'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est généralement moins important chez les patients de race noire.

Pharmacocinétique et métabolisme : Après administration orale, le perindopril erbumine est absorbé rapidement avec des concentrations plasmatiques maximales observées après environ une heure et une biodisponibilité de 65 à 70 %. Après absorption, le perindopril est transformé en perindoprilate, son métabolite actif, qui a une biodisponibilité moyenne d'environ 20 %. Le pic de concentration plasmatique de perindoprilate est atteint en 4-7 heures et l'activité pharmacodynamique maximale correspondante se produit après environ 6 heures. La présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal n'affecte ni le taux ni l'étendue de l'absorption du perindopril. Cependant, le taux de biotransformation du perindopril en perindoprilate est réduit d'approximativement 35 %. Étant donné la nature saturable de l'inhibition de l'ECA, l'effet pharmacodynamique, tel que mesuré par l'aire sous la courbe de l'inhibition de l'ECA plasmatique, est réduit d'approximativement 15 %. La liaison du perindoprilate aux protéines plasmatiques est faible, d'environ 10 à 20 %, bien que cette liaison soit dépendante de la concentration. Le volume de distribution est approximativement 0,2 l/kg pour le perindoprilate non lié. Le perindoprilate présente une demi-vie moyenne apparente de 3 à 10 heures pour la grande part de son élimination plasmatique, et une demi-vie de 30 à 120 heures pour sa phase d'élimination terminale, résultant de la dissociation lente du perindoprilate des sites de liaison de l'ECA. Avec l'administration répétée du perindopril, la concentration plasmatique de perindoprilate atteint l'état d'équilibre en 3-6 jours. Après administration orale, le perindopril est fortement métabolisé, seulement 4 % à 12 % de la dose initiale se retrouvant inchangés dans les urines. Six métabolites ont été identifiés : le perindoprilate, la forme active, et cinq autres métabolites qui ne possèdent pas de propriétés thérapeutiques appréciables. Il s'agit de glucuronides de perindopril et de perindoprilate, d'un lactame de perindopril ainsi que de deux lactames de perindoprilate. L'élimination du perindoprilate et des autres métabolites se fait principalement par voie rénale. Lors d'une étude de pharmacocinétique avec administration d'une dose unique, les pics de concentration plasmatique moyens de perindoprilate étaient significativement plus élevés chez les volontaires sains âgés (32,5 ng/ml) que chez les volontaires plus jeunes (13,5 ng/ml) en raison d'une biodisponibilité plus élevée et d'une élimination rénale réduite chez les sujets âgés. La pharmacocinétique du perindopril à dose unique et à doses multiples a fait l'objet d'une étude menée chez des sujets âgés hypertendus (âgés de 72 à 91 ans). L'aire sous la courbe (ASC) et les concentrations maximales (C_{max}) ont été environ deux fois plus élevées que celles observées chez les sujets sains plus jeunes. Les concentrations plus élevées de perindoprilate observées chez ces patients conduisaient à une plus grande inhibition de l'ECA (voir PRÉCAUTIONS – Utilisation en gériatrie, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Les personnes âgées). Chez les patients présentant une insuffisance rénale, l'ASC du perindoprilate augmente avec la baisse de la fonction rénale. Avec une clairance de la créatinine à 30-80 ml/min, l'ASC est environ deux fois plus élevée qu'à 100 ml/min. Quand la clairance de la créatinine chute en dessous de 30 ml/min, l'ASC augmente de façon encore plus marquée. Les patients présentant une insuffisance cardiaque ont une clairance diminuée du perindoprilate, ce qui pourrait entraîner une augmentation de l'ASC jusqu'à 40 % entre deux prises du médicament. La biodisponibilité du perindoprilate est augmentée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les concentrations plasmatiques chez les patients souffrant d'une altération de la fonction hépatique étaient environ 50 % plus élevées que celles observées chez les sujets sains ou les patients hypertendus ayant une fonction hépatique normale. Le perindopril et son métabolite actif, le perindoprilate, sont dialysables. Chez un nombre limité de patients étudiés, la clairance par hémodialyse du perindopril variait de 41,7 à 76,7 ml/min (moyenne : 52,0 ml/min). La clairance par hémodialyse du perindoprilate variait de 37,4 à 91,0 ml/min (moyenne : 67,2 ml/min).

Pharmacodynamie : Chez la plupart des patients atteints d'hypertension essentielle légère à modérée, l'administration quotidienne de 4 à 8 mg de COVERSYL entraîne une diminution de la pression artérielle à la fois en positions couchée et debout, avec peu ou pas d'effet sur la fréquence cardiaque. L'effet antihypertenseur se manifeste dans l'heure qui suit l'administration, lequel atteint généralement son maximum dans les 4 à 6 heures. Aux doses recommandées administrées une fois par jour, les effets antihypertenseurs persistent plus de 24 heures. Les baisses de pression artérielle observées à la concentration plasmatique minimale correspondent à 75-100 % de celles observées à la concentration plasmatique maximale. La comparaison des niveaux de baisse de pression artérielle entre une et deux prises quotidiennes accorde un effet légèrement supérieur à la seconde, mais seulement de l'ordre de 0,5 à 1,0 mm Hg. L'interruption brusque du traitement par COVERSYL n'a pas été associée à une augmentation rapide de la pression artérielle. Lors d'études menées chez des patients souffrant d'hypertension essentielle légère à modérée, la réduction de la pression artérielle s'accompagnait d'une réduction de la résistance vasculaire périphérique sans modification du taux de filtration glomérulaire. L'administration simultanée de COVERSYL avec un diurétique de type thiazidique entraîne des effets antihypertenseurs additifs. Des études non contrôlées menées chez des patients diabétiques insulinodépendants ont révélé que COVERSYL ne semble pas affecter le contrôle glycémique. Durant le traitement à long terme dans cette population, aucun effet sur l'excrétion urinaire des protéines n'a été observé. L'administration de COVERSYL à des patients présentant une insuffisance cardiaque congestive diminue le travail cardiaque par une diminution de la pré-charge et de la post-charge. Des essais cliniques ont démontré que le perindopril abaisse les pressions de remplissage ventriculaire gauche et droit, diminue les résistances vasculaires périphériques totales, augmente le débit cardiaque avec un indice cardiaque amélioré et augmente la circulation sanguine dans le myocarde. La tolérance à l'exercice de ces patients est améliorée et est associée à une amélioration de la symptomatologie clinique. Aux doses recommandées, les effets hémodynamiques se maintiennent pendant tout l'intervalle de 24 heures entre deux prises chez la plupart des patients. Au cours d'études contrôlées chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque légère à modérée, comparant COVERSYL à d'autres inhibiteurs de l'ECA et à un placebo, la première administration de 2 mg de COVERSYL n'a pas été associée à une baisse significative de la pression artérielle par rapport au placebo.

L'étude EUROPA
L'étude EUROPA (EURopean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) était une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, ayant inclus 12 218 patients (98 % de Caucasiens) présentant une maladie coronaire stable sans signe clinique d'insuffisance cardiaque. Les patients présentaient des signes avérés de maladie coronaire stable documentée par un antécédent d'infarctus du myocarde datant de plus de 3 mois avant la visite de sélection, un antécédent de revascularisation coronaire datant de plus de 6 mois avant la visite de sélection, une sténose coronaire ≥ 70 % à la coronarographie dans au moins une artère coronaire majeure, ou une épreuve d'effort positive chez les hommes présentant des antécédents de douleur thoracique. Après une période de sélection de 4 semaines durant laquelle tous les patients ont reçu de 2 à 8 mg de perindopril, les patients ont été randomisés et ont reçu 8 mg de perindopril une fois par jour (n = 6 110) ou le placebo (n = 6 108), en plus d'un traitement conventionnel tel que les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, les ß-bloquants, les agents hypolipidémiants, les nitrates, les antagonistes calciques ou les diurétiques. La période moyenne de suivi a été de 4,2 années. L'étude évaluait les effets à long terme du perindopril sur la survenue du premier événement de mortalité cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non fatal ou d'arrêt cardiaque avec réanimation réussie (critère principal d'efficacité composite) chez les patients atteints de maladie coronaire stable et présentant de l'hypertension et/ou des antécédents d'infarctus du myocarde. L'hypertension était définie par une PA ≥ 140/90 mm Hg ou par le fait d'être traité pour l'hypertension au début de l'étude. L'âge moyen des patients était de 60 ans et 85 % d'entre eux étaient des hommes. La majorité des patients étaient hypertendus (58 %), ou avaient un antécédent d'infarctus du myocarde (65 %), ou les deux. 92 % des patients étaient traités par des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, 63 % par des ß-bloquants, 56 % par un agent hypolipidémiant, 43 % par des nitrates, 31 % par des antagonistes calciques et 9 % par des diurétiques. L'étude EUROPA a démontré que le perindopril réduisait significativement le risque relatif pour le critère principal d'efficacité composite (Tableau 1). Cet effet bénéfique est largement attribuable à la réduction du risque d'infarctus du myocarde non fatal. Cet effet bénéfique du perindopril sur le critère principal, avéré après environ un an de traitement, est devenu statistiquement significatif après trois ans de traitement (Figure 1). La réduction des pressions artérielles systolique et diastolique était supérieure de 4,9 ± 16,3 mm Hg et 2,4 ± 8,7 mm Hg dans le groupe traité avec le perindopril par rapport au groupe recevant le placebo durant toute l'étude (Figure 2).

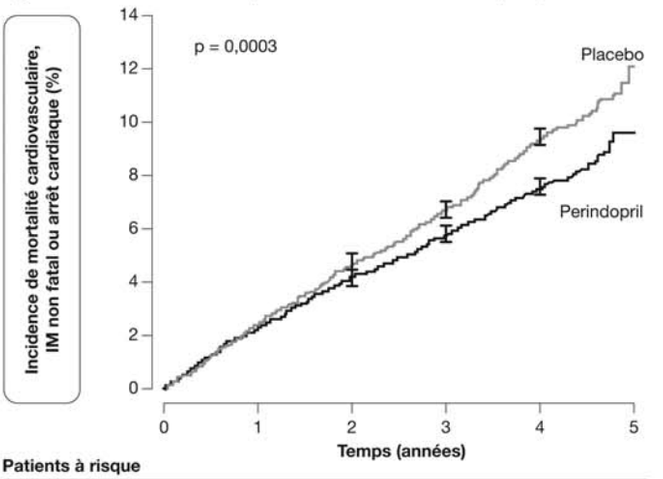
Tableau 1. Critère principal et réduction du risque relatif

	Perindopril (n = 6 110)	Placebo (n = 6 108)	RRR [IC de 95 %]	p
Critère composite				
Mortalité cardiovasculaire, IM non fatal ou arrêt cardiaque	488 (8,0 %)	603 (9,9 %)	20 % [9 à 29]	0,0003
Paramètres du critère composite				
Mortalité cardiovasculaire	215 (3,5 %)	249 (4,1 %)	14 % [- 3 à 28]	0,107
IM non fatal	295 (4,8 %)	378 (6,2 %)	22 % [10 à 33]	0,001
Arrêt cardiaque	6 (0,1 %)	11 (0,2 %)	46 % [- 47 à 80]	0,22

RRR : réduction du risque relatif; IM : infarctus du myocarde
IC = intervalle de confiance

Le résultat était semblable pour tous les sous-groupes prédéfinis en fonction de l'âge, de la maladie sous-jacente ou des traitements concomitants (Figure 3).

Figure 1. Délai de survenue du premier événement du critère principal



Patients à risque

Placebo	6 108	5 943	5 781	5 598	4 450	71
Perindopril	6 110	5 957	5 812	5 653	4 515	64

Figure 2. Pressions artérielles systolique et diastolique pour les groupes perindopril et placebo (période de traitement en double aveugle)

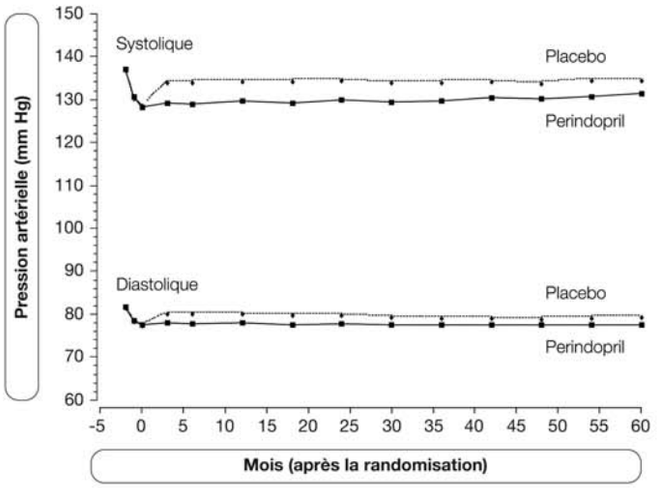
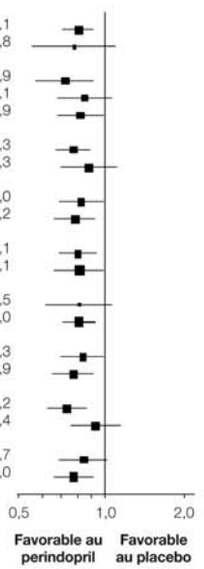


Figure 3. Effet du traitement par le perindopril dans les sous-groupes prédéfinis

	Critère principal (%)		
	Nombre de patients (n)	Perindopril	Placebo
Homme	10 439	8,2	10,1
Femme	1 779	6,9	8,8
≤ 55 ans	3 948	6,5	8,9
56 à 65 ans	4 439	6,9	8,1
> 65 ans	3 831	10,7	12,9
Antécédent d'IM	7 910	8,9	11,3
Sans antécédent d'IM	4 299	6,4	7,3
Antécédent de revascularisation	6 709	6,6	8,0
Sans antécédent de revascularisation	5 509	9,6	12,2
Hypertension	7 064	9,0	11,1
Sans hypertension	5 154	6,6	8,1
Diabète sucré	1 502	12,6	15,5
Sans diabète sucré	10 716	7,4	9,0
Hypolipidémiant	6 831	7,0	8,3
Sans hypolipidémiant	5 387	9,3	11,9
Bêtabloquants	7 650	7,6	10,2
Sans bêtabloquants	4 568	8,7	9,4
Antagonistes calciques	3 955	9,9	11,7
Sans antagonistes calciques	8 263	7,1	9,0



INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Hypertension : COVERSYL (perindopril erbumine) est indiqué dans le traitement initial de l'hypertension essentielle légère à modérée. Il peut être utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments, en particulier des diurétiques de type thiazidique. Lors de l'utilisation de COVERSYL, il faut tenir compte des risques d'angio-œdème (voir MISES EN GARDE). L'innocuité et l'efficacité de COVERSYL dans le traitement de l'hypertension rénovasculaire n'ont pas été établies. Son utilisation n'est donc pas recommandée pour traiter cette affection. L'innocuité et l'efficacité de COVERSYL administré simultanément avec des agents antihypertenseurs autres que les diurétiques de type thiazidique n'ont pas été établies.

Insuffisance cardiaque congestive : COVERSYL est aussi indiqué pour le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive légère à modérée, généralement en association avec les diurétiques, et lorsque approprié, un glucoside digitalique. Le traitement doit être débuté sous stricte surveillance médicale.

Réduction du risque cardiovasculaire chez les hypertendus ou en post-infarctus du myocarde : Il a été démontré que COVERSYL réduisait le risque de mortalité cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non fatal et d'arrêt cardiaque chez les patients atteints d'hypertension légère à modérée et de maladie coronaire stable, ou chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde (datant de plus de 3 mois) et une maladie coronaire stable, lorsqu'il est administré en plus d'un traitement conventionnel tel que les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, les bêtabloquants, les agents hypolipidémiants, les nitrates, les antagonistes calciques ou les diurétiques.

CONTRE-INDICATIONS

COVERSYL (perindopril erbumine) est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament et chez les patients ayant des antécédents d'angio-œdème lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

MISES EN GARDE

Sérieuses mises en garde et précautions

Administrés pendant la grossesse, les inhibiteurs de l'ECA peuvent provoquer des lésions ou même la mort du fœtus. Lorsque la grossesse est constatée, le traitement par COVERSYL doit être interrompu le plus tôt possible.

Angio-œdème : Des cas d'angio-œdème chez les patients traités avec les inhibiteurs de l'ECA, y compris COVERSYL (perindopril erbumine), ont été signalés. L'angio-œdème avec atteinte du larynx peut être fatal. En cas de stridor laryngé ou d'angio-œdème du visage, de la langue ou de la glotte, il convient d'interrompre immédiatement l'administration de COVERSYL, de traiter le patient selon les protocoles thérapeutiques établis et de le placer sous étroite surveillance jusqu'à ce que l'œdème se soit résorbé. Lorsque l'œdème se limite au visage et aux lèvres, il se résorbe généralement sans traitement, bien que les antihistaminiques puissent soulager les symptômes. Lorsque l'œdème atteint la langue, la glotte ou le larynx, risquant de provoquer une obstruction des voies respiratoires, il convient d'administrer immédiatement un traitement approprié (comprenant, mais ne se limitant pas à l'administration sous-cutanée de 0,3 à 0,5 ml d'une solution d'adrénaline à 1:1000) (voir EFFETS SECONDAIRES). Il a été rapporté que l'incidence d'angio-œdème lors d'un traitement par inhibiteur de l'ECA est plus élevée chez les patients de race noire que chez les patients d'autres races. Les patients ayant des antécédents d'angio-œdème non lié à un traitement par un inhibiteur de l'ECA peuvent être exposés à un risque accru d'angio-œdème en cas d'administration d'un inhibiteur de l'ECA (voir CONTRE-INDICATIONS).

Hypotension : L'administration de COVERSYL peut causer une hypotension symptomatique. Elle est plus probable après la première ou la deuxième dose, ou après l'augmentation de la dose, et chez les patients présentant une déplétion volumique causée par un traitement diurétique, un régime restrictif en sel, une dialyse, une diarrhée ou des vomissements. Chez les patients qui présentent une cardiopathie ischémique ou une maladie vasculaire cérébrale, une chute excessive de la pression artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (voir EFFETS SECONDAIRES). Étant donné la possibilité d'une chute de la pression artérielle chez ces patients, le traitement par COVERSYL doit être instauré sous stricte surveillance médicale. Cette surveillance doit être poursuivie durant les premières semaines de traitement et reprise à chaque augmentation de la dose de COVERSYL. Au cours d'études contrôlées chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque légère à modérée, comparant COVERSYL à d'autres inhibiteurs de l'ECA et à un placebo, la première administration de 2 mg de COVERSYL n'a pas été associée à une baisse significative de la pression artérielle par rapport au placebo (voir ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacodynamie). Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque sévère, associée ou non à une insuffisance rénale, une hypotension excessive peut être associée à une oligurie et/ou à une urémie progressive et, rarement, à une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès. En cas d'hypotension, il faut placer le patient en position couchée et, si nécessaire, lui administrer une perfusion intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 %. Une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement, qui peut généralement être repris sans difficulté une fois la pression artérielle remontée suite à l'augmentation de la volémie. Toutefois, une diminution des doses de COVERSYL et/ou du diurétique administré en association doit être envisagée.

Neutropénie/agranulocytose : Les inhibiteurs de l'ECA ont provoqué des cas d'agranulocytose et d'aplasie médullaire. Plusieurs cas de neutropénie ont été rapportés et la relation de cause à effet avec l'administration de COVERSYL ne peut être exclue. Une surveillance périodique de la numération leucocytaire doit être envisagée, particulièrement chez les patients souffrant de maladies du collagène avec atteinte vasculaire et/ou de maladie rénale.

Femmes enceintes : Administrés à des femmes enceintes, les inhibiteurs de l'ECA peuvent entraîner des lésions morbides voire mortelles chez le fœtus ou le nouveau-né. Dès que la grossesse est constatée, le traitement par COVERSYL doit être interrompu le plus tôt possible. L'administration d'inhibiteurs de l'ECA pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse a été associée à des atteintes fœtales et néonatales, à savoir l'hypotension, l'hypoplasie crânienne du nouveau-né, l'anurie, l'insuffisance rénale réversible ou irréversible, et la mort. L'oligohydramnios, résultant vraisemblablement d'une diminution de la fonction rénale chez le fœtus, a également été rapporté, associé à des contractures des membres du fœtus, à une déformation craniofaciale et à un développement pulmonaire hypoplasique du fœtus. Une prématurité, une persistance du canal artériel, et d'autres malformations cardiaques structurales, ainsi que des malformations neurologiques, ont été également rapportées suite à l'exposition pendant le premier trimestre de la grossesse. Les nourrissons exposés *in utero* aux inhibiteurs de l'ECA doivent faire l'objet d'une stricte surveillance pour déceler une hypotension, une oligurie ou une hyperkaliémie possibles. En cas d'oligurie, il faut prendre les mesures nécessaires pour maintenir la pression artérielle et l'irrigation rénale. Il peut être nécessaire d'effectuer une exsanguino-transfusion ou une dialyse pour neutraliser l'hypotension et/ou compenser la fonction rénale insuffisante. Cependant, le peu d'expérience disponible sur ces procédures n'a pas révélé d'avantages cliniques significatifs. L'hémodialyse peut être utilisée pour assurer l'élimination du perindopril (voir ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique et métabolisme).

Données chez les animaux : Le perindopril erbumine a été administré à des souris (1-20 mg/kg/jour), à des rats (1-16 mg/kg/jour), à des lapins (0,5-5 mg/kg/jour) et à des singes (1-16 mg/kg/jour) en gestation. Chez les rats, la toxicité maternelle était manifeste aux doses les plus élevées de 16 mg/kg/jour sans qu'aucun cas d'embryotoxicité ou d'effet tératogène n'ait été observé. Une étude menée chez des singes à forte dose (16 mg/kg/jour) ne rapporte aucune toxicité fœtale même en présence d'une légère toxicité maternelle.

Femmes allaitant

La présence dans le lait maternel de concentrations d'inhibiteurs de l'ECA a été rapportée. L'administration d'inhibiteurs de l'ECA durant l'allaitement n'est pas recommandée.

PRÉCAUTIONS

Atteinte rénale : L'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone a entraîné des anomalies de la fonction rénale chez certains sujets prédisposés. Chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, comme ceux qui présentent une sténose bilatérale des artères rénales, une sténose unilatérale de l'artère rénale irriguant un rein unique ou une insuffisance cardiaque congestive grave, le traitement par inhibition de ce système a été associé à une oligurie, à une azotémie progressive et, plus rarement, à une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès. Chez les patients prédisposés, l'administration concomitante d'un diurétique peut exacerber ce risque. L'emploi de COVERSYL (perindopril erbumine) doit inclure une évaluation appropriée de la fonction rénale.

Réactions anaphylactoïdes aux membranes utilisées en hémodialyse : Des réactions anaphylactoïdes ont été signalées chez des sujets dialysés au moyen de membranes à perméabilité élevée (ex. : celles composées de polyacrylonitrile [PAN]) et traités parallèlement par un inhibiteur de l'ECA. Il faut cesser la dialyse immédiatement en cas de symptômes tels que nausées, crampes abdominales, sensations de brûlure, angio-œdème, essoufflement et hypotension grave. Les symptômes ne sont pas soulagés par les antihistaminiques. Pour ces patients, l'utilisation d'un autre type de membrane de dialyse ou d'une autre classe d'antihypertenseur est à envisager.

Réactions anaphylactoïdes durant l'aphérèse des LDL : Rarement, des patients traités avec des inhibiteurs de l'ECA ont présenté des réactions anaphylactoïdes mettant leur pronostic vital en jeu lors de l'aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL) par sulfate de dextran. Ces réactions ont pu être évitées en interrompant temporairement le traitement par inhibiteur de l'ECA avant chaque aphérèse.

Réactions anaphylactoïdes durant la désensibilisation : Il a été signalé des cas isolés de réactions anaphylactoïdes prolongées mettant en jeu le pronostic vital des patients lors de l'administration d'un inhibiteur de l'ECA pendant un traitement de désensibilisation avec du venin d'hyménoptère (abeilles, guêpes). Ces réactions ont pu être évitées en interrompant momentanément l'administration de l'inhibiteur de l'ECA pendant au moins 24 heures, mais sont réapparues lors de la réintroduction par inadvertance du médicament.

Toux : Une toux sèche, persistante, ne disparaissant habituellement qu'après l'interruption du traitement ou la diminution de la dose de COVERSYL, a été rapportée. Cette possibilité doit être envisagée dans le cadre du diagnostic différentiel de la toux.

Chirurgie/anesthésie : Les inhibiteurs de l'ECA peuvent intensifier les effets hypotenseurs des anesthésiques et des analgésiques. Chez les patients qui subissent une intervention chirurgicale majeure ou durant l'anesthésie avec des agents hypotenseurs, COVERSYL bloque la formation de l'angiotensine II qui, sinon, pourrait avoir lieu suite à la libération compensatrice de rénine. Si une hypotension attribuable à ce mécanisme survient, il est possible d'y remédier par expansion volumique.

Hyperkaliémie et utilisation concomitante de diurétiques d'épargne potassique : Dans le cadre d'essais cliniques, une hyperkaliémie (potassium sérique > 5,5 mEq/l) a été observée chez environ 2,2 % des patients hypertendus comparé à 1,4 % dans le groupe placebo. Dans la plupart des cas, il s'agissait de valeurs isolées et un retour à la normale a eu lieu malgré la poursuite du traitement. Dans les études contrôlées, aucun patient n'a interrompu le traitement pour cause d'hyperkaliémie. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie peuvent comprendre l'insuffisance rénale, le diabète sucré ainsi que l'administration simultanée de diurétiques d'épargne potassique, de suppléments potassiques, de substituts contenant des sels de potassium ou d'autres médicaments associés à une augmentation du potassium sérique (ex. : l'héparine) (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Sténose valvulaire : Certaines données théoriques laissent supposer que les patients souffrant de sténose aortique pourraient présenter un risque particulier de diminution de l'irrigation coronarienne lors du traitement par vasodilatateurs, car ces produits n'entraînent pas une diminution aussi importante de la post-charge.

Patients avec une insuffisance hépatique : Une hépatite (hépatocellulaire et/ou cholestatique), une augmentation des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine sérique sont survenues au cours du traitement avec des inhibiteurs de l'ECA chez des patients présentant ou non des anomalies hépatiques préexistantes. Dans la plupart des cas, les modifications ont été réversibles à l'arrêt du traitement. Une augmentation des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine sérique a été observée au cours du traitement par COVERSYL (voir EFFETS SECONDAIRES). Si un patient recevant COVERSYL présente un symptôme inexpliqué, particulièrement au cours des premières semaines ou des premiers mois, il est recommandé de réaliser un bilan complet de la fonction hépatique et tout autre examen jugé nécessaire. Le cas échéant, l'arrêt du traitement doit être envisagé. COVERSYL doit être administré avec une prudence particulière chez les patients présentant des anomalies hépatiques préexistantes. Chez ces patients, un bilan initial de la fonction hépatique doit être réalisé avant l'administration du médicament et une surveillance étroite de la réponse au traitement et des effets métaboliques doit être effectuée.

Origine ethnique : Les effets hypotenseurs des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) sont généralement plus faibles chez les personnes de race noire que chez les patients de race caucasienne. Les avantages cardiovasculaires des inhibiteurs de l'ECA, en termes de réduction du risque de coronaropathie, n'ont pas été étudiés de façon approfondie chez les personnes de race noire.

Utilisation en pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité de COVERSYL chez l'enfant n'ont pas été établies. L'administration du médicament aux enfants n'est donc pas recommandée.

Utilisation en gériatrie : Bien que l'expérience clinique n'ait pas révélé de différences entre la réponse au traitement chez les personnes âgées (65 ans et plus) et chez les patients plus jeunes, une plus grande sensibilité chez certains patients âgés ne peut pas être écartée.

Interactions médicamenteuses

Traitement diurétique concomitant : Les patients traités simultanément par des inhibiteurs de l'ECA et des diurétiques, et particulièrement ceux pour qui le traitement diurétique a été initié récemment, peuvent occasionnellement présenter une baisse excessive de la pression artérielle lors de l'initiation du traitement par un inhibiteur de l'ECA. Le risque d'un effet hypotenseur après la première dose de COVERSYL peut être minimisé soit en interrompant la prise du diurétique soit en augmentant l'apport en sel avant l'introduction du traitement par COVERSYL. S'il n'est pas possible d'interrompre le traitement diurétique, la dose initiale de COVERSYL peut être diminuée et le patient doit être placé sous observation stricte pendant plusieurs heures après la dose initiale et jusqu'à stabilisation de la pression artérielle (voir MISES EN GARDE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Agents augmentant le potassium sérique : Du fait que COVERSYL diminue la production d'aldostérone, une élévation du potassium sérique peut survenir. Il faut donc réserver l'administration de diurétiques d'épargne potassique tels que la spironolactone, le triamtérène ou l'amiloride, ou des suppléments de potassium aux cas d'hypokaliémie avérée, et ce, avec prudence et avec un contrôle fréquent du potassium sérique, ces agents pouvant entraîner une augmentation significative du potassium sérique. Les substituts contenant des sels de potassium doivent aussi être utilisés avec prudence.

Agents provoquant la libération de rénine : L'effet antihypertenseur de COVERSYL est augmenté par les agents antihypertenseurs provoquant la libération de rénine (ex. : les diurétiques).

Lithium : Une augmentation des taux de lithium sérique ainsi que des symptômes d'intoxication au lithium ont été rapportés chez des patients recevant concomitamment du lithium et un traitement par inhibiteur de l'ECA. La coadministration de ces médicaments doit se faire avec prudence et un contrôle fréquent des taux de lithium sérique est recommandé. Si un diurétique est en outre utilisé, le risque d'intoxication au lithium peut être encore plus élevé.

Agents affectant l'activité sympathique : Les agents qui affectent l'activité sympathique (ex. : les ganglioplégiques ou les adrénolytiques) doivent être utilisés avec prudence. Les bêtabloquants augmentent l'effet antihypertenseur de COVERSYL.

Digoxine : Une étude pharmacocinétique n'a montré aucun effet sur la concentration de digoxine plasmatique lorsque la digoxine était coadministrée avec COVERSYL.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Sérieuses mises en garde et précautions

COVERSYL ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si vous constatez que vous êtes enceinte alors que vous prenez COVERSYL, arrêtez le traitement et consultez votre médecin le plus tôt possible.

Angio-œdème : L'angio-œdème, incluant l'œdème laryngé, peut survenir particulièrement après l'administration de la première dose de COVERSYL (perindopril erbumine). Les patients doivent en être avertis et savoir qu'ils doivent immédiatement signaler à leur médecin tout signe ou symptôme suggérant la présence d'angio-œdème (œdème du visage, des yeux, des lèvres ou de la langue, difficulté à avaler ou à respirer); ils doivent alors immédiatement cesser de prendre COVERSYL et consulter leur médecin (voir MISES EN GARDE).

Hypotension : Les patients doivent être avertis de rapporter tout étourdissement, surtout pendant les premiers jours du traitement par COVERSYL. En cas de syncope, les patients doivent être avisés d'interrompre le traitement et de consulter leur médecin. Tous les patients doivent être avertis que la transpiration excessive et la déshydratation peuvent entraîner une baisse excessive de la pression artérielle en raison de la diminution du volume hydrique. D'autres causes de déplétion volumique telles que les vomissements ou la diarrhée peuvent aussi causer une baisse de la pression artérielle; les patients doivent être avisés de consulter leur médecin.

Agranulocytose/neutropénie : Les patients doivent être avisés de signaler dans les plus brefs délais tout signe ou symptôme d'infection (ex. : pharyngite, fièvre) puisque cela peut être un signe de neutropénie (voir MISES EN GARDE et EFFETS SECONDAIRES).

Insuffisance hépatique : Les patients doivent être avisés de consulter le médecin en cas de symptôme pouvant être lié à un dysfonctionnement hépatique. Cela comprend des symptômes de type viral qui surviennent dans les premières semaines ou les premiers mois de traitement (tels que fièvre, malaise, douleur musculaire, éruption cutanée ou adénopathie, qui peuvent être des signes de réactions d'hypersensibilité), ou les douleurs abdominales, les nausées ou vomissements, la perte d'appétit, une jaunisse, des démangeaisons ou tout autre symptôme inexpliqué durant le traitement.

Hyperkaliémie : Les patients doivent être avertis de ne pas utiliser des suppléments de potassium ou des substituts contenant des sels de potassium sans consulter leur médecin (voir PRÉCAUTIONS et EFFETS SECONDAIRES).

Vous êtes enceinte, allaitez ou pensez devenir enceinte?

La prise de COVERSYL pendant la grossesse peut provoquer des lésions voire la mort de votre bébé. Ce médicament ne doit pas être utilisé durant la grossesse. Si vous tombez enceinte alors que vous prenez COVERSYL, arrêtez le médicament et signalez sans délai votre grossesse à votre médecin. Il est possible que COVERSYL passe dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter alors que vous prenez COVERSYL.

Réduction du risque cardiovasculaire : Une étude multicentrique d'envergure, menée en aveugle, a démontré que COVERSYL réduisait le risque de mortalité cardiovasculaire et de crises cardiaques chez les personnes atteintes de maladie coronaire stable; la majorité des patients étaient hypertendus et/ou avaient survécu à un infarctus du myocarde. Cet effet bénéfique a été observé lorsque COVERSYL était administré en association avec d'autres médicaments tels que les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire (médicaments qui préviennent la formation des caillots sanguins), les ß-bloquants ou d'autres médicaments hypotenseurs, ou des médicaments diminuant le taux de cholestérol sanguin.

EFFETS SECONDAIRES

L'innocuité de COVERSYL (perindopril erbumine) a été évaluée auprès d'environ 3 000 patients hypertendus dont 1 216 (y compris 181 patients âgés) participaient à des essais cliniques contrôlés. L'innocuité à long terme de COVERSYL a été évaluée auprès d'environ 1000 patients traités pendant un an ou plus. Lors d'essais cliniques dans l'indication d'insuffisance cardiaque, 167 patients ont été traités avec le perindopril dans le cadre d'essais de 3 mois contrôlés versus placebo et l'innocuité à long terme a été évaluée chez 513 patients traités pendant 6 mois ou plus, dont 352 ont été suivis pendant plus d'un an. Dans les études cliniques contrôlées, les effets indésirables les plus graves, survenus chez tous les patients traités par COVERSYL, ont été l'angio-œdème (0,1 %), l'hypotension orthostatique (0,4 %) et la syncope (0,6 %). Les cas d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral signalés peuvent être éventuellement reliés à une hypotension excessive sous-jacente chez les patients à risque élevé (voir MISES EN GARDE). Au cours de l'évaluation de l'innocuité à long terme chez les patients présentant une insuffisance cardiaque, les effets indésirables rapportés avec la plus forte incidence ont été les douleurs angineuses (2,5 %) et l'hypotension orthostatique (2,3 %). Les effets indésirables les plus fréquents rapportés lors d'études nord-américaines contrôlées versus placebo avec COVERSYL en monothérapie pour le traitement de l'hypertension (n = 630) ont été les maux de tête (26,0 %), la toux (13,0 %), l'asthénie (8,7 %), les étourdissements (8,6 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (7,9 %), les douleurs dorsales (6,8 %), la diarrhée (4,6 %) et l'œdème (4,3 %). Le traitement a été arrêté chez 6,9 % des patients suite à un effet indésirable. Dans la phase en double aveugle des essais contrôlés versus placebo dans l'indication d'insuffisance cardiaque, les effets indésirables les plus souvent rapportés ont été l'asthénie (6,6 %), l'étourdissement (6,0 %), les douleurs abdominales/gastralgie (4,2 %), les réactions cutanées (4,2 %), les nausées/vomissements (3,6 %) et les maux de tête (3,0 %). L'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables a été observé pour 5,4 % des 167 patients traités avec le perindopril, comparativement à 4,7 % des 170 patients recevant le placebo. Les effets indésirables, ne tenant pas compte de l'imputabilité au médicament, rapportés au cours d'études cliniques contrôlées ou non contrôlées ou après la commercialisation du médicament chez moins de 1 % des patients souffrant d'hypertension ou d'insuffisance cardiaque traités par COVERSYL sont énumérés ci-dessous.

Hypertension, antécédent d'infarctus du myocarde et maladie coronaire stable :

L'innocuité du perindopril a été évaluée dans le cadre de l'étude EUROPA. Il s'agissait d'une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo, ayant inclus 12 218 patients atteints de maladie coronaire stable; la majorité des patients étaient hypertendus et/ou avaient survécu à un infarctus du myocarde. Le taux global d'arrêt du traitement était d'environ 22 % dans les deux groupes (perindopril et placebo). Les raisons les plus courantes d'arrêt de traitement, qui étaient plus fréquentes dans le groupe COVERSYL que dans le groupe placebo, étaient la toux, l'intolérance au traitement et l'hypotension.

Général : réaction anaphylactique, angio-œdème, douleurs thoraciques, douleurs cervicales, œdème, fièvre, malaise, douleurs, œdème périphérique, soif.

Cardiovasculaire : arythmie, bradycardie, refroidissement des extrémités, claudication intermittente, infarctus du myocarde, hypotension orthostatique, symptômes orthostatiques, syncope, vasodilatation, œdème des jambes.

Dermatologie : alopécie, éruptions cutanées, dermatite, boutons de fièvre, bouffées de chaleur, pemphigus, prurit, purpura, irritation, syndrome de Stevens-Johnson, transpiration, érythrodermie toxique, urticaire.

Gastro-intestinal : anorexie, constipation, sécheresse buccale, sécheresse des muqueuses, dyspepsie, flatulences, hématémèse, hémorragie gastro-intestinale, augmentation de l'appétit, infarctus mésentérique (1 patient), stomatite.
Hématologie : anémie hémolytique, neutropénie, thrombocytopénie.
Musculo-squelettique : arthralgie, arthrite, douleurs osseuses, hypertonie/crampes musculaires, douleurs lombaires, myalgie, myasthénie, sciatalgie.
Neurologie/psychiatrie : rêves anormaux, agitation, amnésie, accident vasculaire cérébral, troubles cognitifs, confusion, dépression, hyperkinésie, troubles de la mémoire, modification de l'humeur, nervosité, trouble de la perception, trouble du sommeil, somnolence, problèmes d'élocution, tremblements, vertiges.
Respiratoire : asthme, bronchite, bronchospasme, dyspnée, pharyngite, pneumonie, rhinite, sinusite, maux de gorge, fibrose pulmonaire.
Urogénital : hématurie, calculs rénaux, troubles menstruels, polyurie nocturne, oligurie, polyurie, œdème scrotal, fréquence urinaire, incontinence urinaire, rétention urinaire, insuffisance rénale, troubles de la libido.
Sensoriel : vision anormale, douleurs auriculaires, larmoiement, modification du goût, bourdonnements d'oreilles (tinnitus).

Anomalies des tests de laboratoire
Électrolytes sériques : Hyperkaliémie (voir PRÉCAUTIONS).
Azote uréique du sang et créatinine sérique : Des élévations des concentrations d'azote uréique du sang et de créatinine sérique (BUN > 40 mg/dl; créatinine sérique > 2,5 mg/dl) chez, respectivement, 0,2 % et 0,3 % des patients traités par COVERSYL en monothérapie ont été observées. Les baisses de sodium sérique et les augmentations de créatinine sérique étaient plus fréquentes lorsque COVERSYL était administré avec un diurétique que lorsque COVERSYL était administré seul.
Hématologie : De faibles diminutions de l'hémoglobine et de l'hématocrite chez les patients hypertendus traités par COVERSYL, mais rarement d'importance clinique, ont été observées. Aucun des patients participant aux essais cliniques contrôlés n'a eu à abandonner le traitement à cause d'une anémie.
Fonction hépatique : Une élévation des concentrations des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine sérique a été signalée (voir PRÉCAUTIONS). Au cours d'une étude européenne en ouvert portant sur 47 000 patients présentant une hypertension essentielle, suivis dans le cadre de la pratique médicale quotidienne, et traités pendant un an par COVERSYL, avec ou sans autres médicaments, les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été la toux (9,7 %), les symptômes digestifs (2,0 %), la fatigue (1,8 %), les maux de tête (1,4 %) et l'étourdissement (1,4 %). Au total, 5,1 % des patients participant à cette étude ont dû interrompre le traitement pour cause d'effets indésirables et 3,2 % d'entre eux à cause de la toux.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT EN CAS DE SURDOSAGE
Les données sur le surdosage de COVERSYL (perindopril erbumine) chez les humains sont limitées. Les manifestations cliniques les plus probables seraient des symptômes attribuables à une hypotension marquée qui serait normalement traitée par une expansion volumique par administration intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 %. Cependant, les essais cliniques de COVERSYL rapportent deux cas où un patient (dose inconnue) a nécessité une aide respiratoire et un autre patient a présenté des symptômes d'hypothermie et d'arrêt circulatoire et est décédé après avoir ingéré jusqu'à 180 mg de COVERSYL. L'intervention en cas de surdosage avec COVERSYL peut donc nécessiter une surveillance soutenue. COVERSYL peut être éliminé par hémodialyse, avec une clairance d'environ 52 ml/min pour le perindopril et 67 ml/min pour le perindoprilate, son métabolite actif (voir ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique et métabolisme).

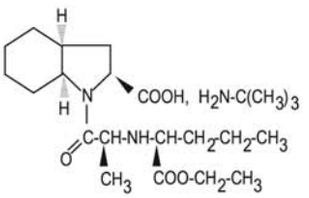
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION
La posologie de COVERSYL (perindopril erbumine) doit être adaptée à chaque cas.
Hypertension : Avant d'initier le traitement, on doit tenir compte des traitements antihypertenseurs récents, de l'importance de l'hypertension et de la restriction sodée. Il peut s'avérer nécessaire d'adapter la posologie des autres médicaments antihypertenseurs administrés avec COVERSYL. La présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal réduit la biodisponibilité du perindoprilate.
Monothérapie : La dose initiale recommandée de COVERSYL, chez les patients non traités par diurétiques, est de 4 mg une fois par jour. Il convient d'adapter la posologie selon la réponse tensionnelle, en respectant habituellement des intervalles d'au moins 2 semaines. La dose d'entretien habituelle est de 4 à 8 mg par jour, administrée en une seule prise par jour. Aucune baisse supplémentaire de la pression artérielle n'a été observée après l'administration de doses supérieures à 8 mg par jour. Chez certains patients traités par une dose quotidienne unique, l'effet antihypertenseur peut diminuer vers la fin de l'intervalle posologique. La mesure de la pression artérielle juste avant la prise du médicament permettra de déterminer si on obtient une maîtrise tensionnelle satisfaisante sur 24 heures. Si ce n'est pas le cas, l'administration de la dose quotidienne en 2 prises fractionnées ou une augmentation de la dose doit être envisagée. Si la pression artérielle n'est pas maîtrisée avec COVERSYL seul, un diurétique peut être ajouté. Suite à l'ajout d'un diurétique, une diminution de la dose de COVERSYL peut être possible.
Traitement diurétique concomitant : Une hypotension symptomatique peut survenir occasionnellement après la prise de la dose initiale de COVERSYL et est plus probable chez les patients déjà traités par diurétique. Si possible, le traitement par diurétique sera interrompu 2 ou 3 jours avant l'instauration du traitement par COVERSYL afin de réduire le risque d'hypotension (voir MISES EN GARDE). Si le traitement diurétique ne peut être interrompu, une dose initiale de 2 mg de COVERSYL devra être utilisée, accompagnée d'une étroite surveillance médicale pendant plusieurs heures et jusqu'à ce que la pression artérielle soit stabilisée. La posologie de COVERSYL doit ensuite être ajustée jusqu'à l'obtention de la réponse optimale.
Insuffisance cardiaque congestive : COVERSYL est généralement utilisé conjointement avec un diurétique et, lorsque approprié, un glucoside digitalique. Le traitement doit être initié sous stricte surveillance médicale. La pression artérielle et la fonction rénale doivent être surveillées, à la fois avant et pendant le traitement avec le perindopril, parce que des cas d'hypotension sévère et, plus rarement, d'insuffisance rénale consécutive, ont été rapportés (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS). L'instauration du traitement nécessite la prise en compte de tout traitement diurétique récent et de la possibilité d'une déplétion hydrosodée sévère. Si possible, la dose de diurétique doit être diminuée avant l'instauration du traitement. Le potassium sérique doit également être contrôlé (voir PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses). La dose initiale recommandée est de 2 mg, prise une fois par jour, le matin, sous stricte surveillance médicale. La dose peut, dans la plupart des cas, être augmentée à 4 mg une fois par jour (après vérification de la tolérance tensionnelle). La dose efficace habituelle lors des essais cliniques était de 4 mg/jour administrée en une seule prise. L'ajustement de la posologie peut être effectué sur une période de 2 à 4 semaines.
Réduction du risque cardiovasculaire chez les hypertendus ou en post-infarctus du myocarde : Chez les patients atteints d'hypertension et de maladie coronaire stable ou ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et une maladie coronaire stable, les comprimés de COVERSYL (perindopril erbumine) doivent être administrés, de préférence tôt le matin, à une dose initiale de 4 mg une fois par jour pendant 2 semaines, puis augmentés selon la tolérance jusqu'à une dose d'entretien de 8 mg une fois par jour. Chez les patients âgés (> 70 ans), les comprimés de COVERSYL doivent être administrés à une dose de 2 mg une fois par jour la première semaine, puis à une dose de 4 mg une fois par jour la deuxième semaine et ensuite à une dose d'entretien de 8 mg une fois par jour selon la tolérance.
Les personnes âgées : Chez les personnes âgées, le traitement devra être instauré à une dose de 2 mg administrée le matin. Si nécessaire, après un mois de traitement, cette dose peut être augmentée à 4 mg par jour administrée en une ou deux prises.
Insuffisance rénale : En cas d'insuffisance rénale, la posologie de COVERSYL doit être ajustée. Les doses ci-dessous sont recommandées :
Le suivi médical de ces patients inclut un contrôle périodique des concentrations de potassium et de créatinine.

Clairance de la créatinine	Posologie recommandée
Entre 30 et 60 ml/min	2 mg par jour
Entre 15 et 30 ml/min	2 mg un jour sur deux
< 15 ml/min	2 mg le jour de la dialyse

PRÉSENTATION
Comprimés de 2 mg de COVERSYL (perindopril erbumine) : Chaque comprimé rond biconvexe blanc à prise orale contient 2 mg de perindopril erbumine. Présentés en boîtes de 30 comprimés (contenant une plaquette thermoformée en aluminium/PVC de 30 comprimés).
Comprimés de 4 mg de COVERSYL (perindopril erbumine) : Chaque comprimé non enrobé, de couleur vert pâle, de forme oblongue, gravé sur une face du symbole ☞ et portant une encoche sur chaque côté, contient 4 mg de perindopril erbumine. Présentés en boîtes de 30 comprimés (contenant une plaquette thermoformée en aluminium/PVC de 30 comprimés).
Comprimés de 8 mg de COVERSYL (perindopril erbumine) : Chaque comprimé non enrobé, rond, biconvexe, de couleur verte, gravé sur une face du symbole ☞ et sur l'autre face du symbole ▽, contient 8 mg de perindopril erbumine. Présentés en boîtes de 30 comprimés (contenant une plaquette thermoformée en aluminium/PVC de 30 comprimés).

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES
Principe actif :

Formule structurale :



Nom commun :	Perindopril erbumine (USAN); perindopril tert-butylamine (Ph. Eur.)
Formule moléculaire :	C_{19} H_{32} N_2 O_5, C_4 H_{11} N
Masse moléculaire :	368,47 (perindopril)/441,62 (perindopril erbumine)
Nom chimique :	(2S, 3aS, 7aS) -1 - [(S) - N - [(S) - 1 - carboxybutyle] alanyl] hexahydro - 2 - acide indoline carboxylique, 1 - ester éthylique, composé avec tert-butylamine.
Description :	Poudre blanche, soluble à facilement soluble dans l'eau, le chloroforme et l'alcool éthylique vol/vol 95 %. Une solution aqueuse vol/vol 1 % a un pH d'environ 8,2. La valeur de pKa pour la paire NH_2^+/NH est approximativement 5,7 et pour la paire COOH/COO-, 3,0. Le coefficient de partage eau/octanol à un pH de 7,4 est approximativement égal à 0,095.

Composition des comprimés de 2 mg, de 4 mg et de 8 mg :

Composition des comprimés de 2 mg :
Principe actif : Perindopril erbumine
Excipients : Cellulose microcristalline, lactose, silice colloïdale hydrophobe, stéarate de magnésium
Composition des comprimés de 4 et 8 mg :
Principe actif : Perindopril erbumine
Excipients : Cellulose microcristalline, lactose, silice colloïdale hydrophobe, stéarate de magnésium, laque aluminique de chlorophylline (E141ii)

Stabilité et recommandations pour l'entreposage :
Conserver à température ambiante (15-30 °C). À l'abri de l'humidité.

La monographie du produit est fournie sur demande.

SERVIER CANADA

© 2007 Servier Canada Inc.
235, boulevard Armand-Frappier
Laval (Québec) H7V 4A7
® MD Servier Canada Inc.

R&D CCPP

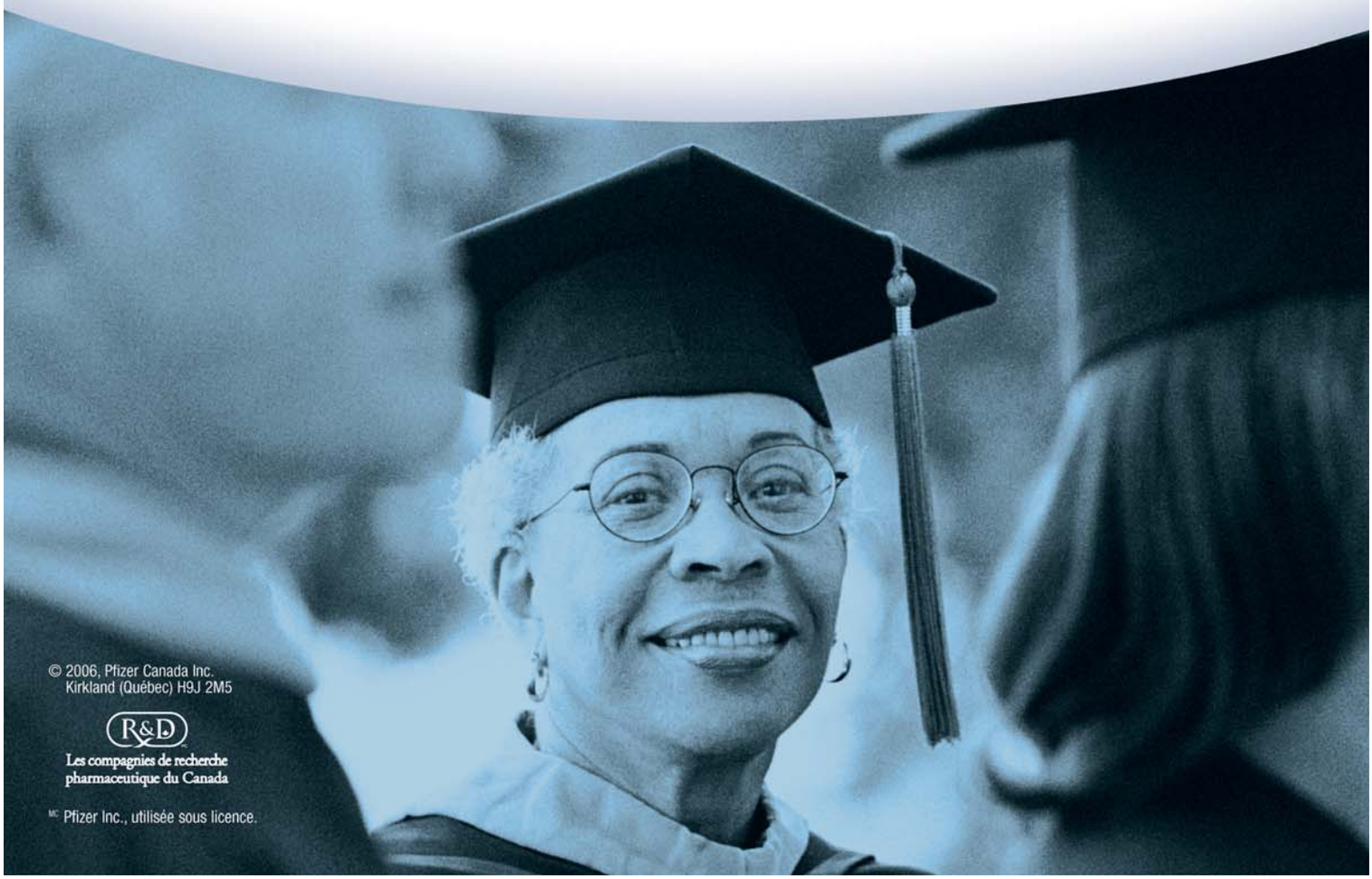
Étudier. En santé.

En tant que chef de file de l'industrie pharmaceutique axée sur la recherche, nous nous employons à faire de chaque âge de la vie, un âge qui respire la santé. Parce que nous croyons aussi à un esprit sain dans un corps sain.

Pfizer

Vers un monde en meilleure santé[MC]

www.pfizer.ca



© 2006, Pfizer Canada Inc.
Kirkland (Québec) H9J 2M5

R&D
Les compagnies de recherche pharmaceutique du Canada

[MC] Pfizer Inc., utilisée sous licence.

La première relation d'affaire.
La première banque.

ON PEUT VOUS AIDER

AVEC UN NOUVEAU PROGRAMME PRESCRIT AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ !

Le programme financier pour professionnels de la santé vous propose des solutions pour :

- Vos finances personnelles
  1 888 TELNAT-1 (1 888 835-6281)
- Votre entreprise
  1 800 361-8688, poste 491951 ou 490177

Consultez le
www.bnc.ca/professionnelssante

BANQUE NATIONALE

LA PREMIÈRE BANQUE AU QUÉBEC