

LE PATIENT

LE SEUL MAGAZINE DU MÉDECIN ET DU PHARMACIEN

**L'INSUFFISANCE
CARDIAQUE**

POINT DE VUE
L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE :
UN CITOYEN CORPORATIF
À PART ENTIÈRE

RENCONTRE
RUSSELL WILLIAMS
PRÉSIDENT DES COMPAGNIES DE RECHERCHE
PHARMACEUTIQUE DU CANADA

**L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE
VUE PAR UN NÉPHROLOGUE**



ON PEUT
VOUS AIDER

Des solutions à vos besoins financiers

Avec le **programme financier pour professionnels de la santé** vous bénéficiez de nombreux avantages sur vos comptes bancaires, vos placements, vos financements ainsi que de l'expertise d'un **planificateur financier¹ attitré**.

Son rôle?

- avoir une **vision globale de votre situation financière** et vous offrir des **conseils adaptés** en matière de finances, de fiscalité, de placements, de retraite et de planification successorale.
- **vous référer aux bons spécialistes** (à un directeur de compte spécialisé pour le financement de votre clinique par exemple.)

Pour en savoir plus, prenez rendez-vous avec un planificateur financier à la succursale près de chez vous.

1 866 987-1031
bnc.ca/professionnelssante



1 Les planificateurs financiers exercent leurs activités pour le compte de Placements Banque Nationale Inc., filiale à part entière de la Banque Nationale du Canada.

Éditeur

Ronald Lapierre

Directrice de la publication

Dominique Raymond

Comité aviséur

François Lamoureux, M.D., M.Sc, président
François-Pierre Gladu, M.D., CMFC
Pierre Lessard, B.Pharm, Ph.D.
Jacques Turgeon, B.Pharm, Ph.D.

Collaborateurs

Jacques Turgeon, B.Pharm, Ph. D
François Lamoureux, M.D., M.Sc
Marie-Hélène LeBlanc, M.D., FACC
Gérard Eugène Plante, BA, M.D., PhD, FRCP, CSPQ
Simon de Denus, Pharmacien, M.Sc
Mathieu Bernier, B.Pharm, M.Sc, MD, FRCPC
Denis Durand
Andreas Heberlein

Journalistes / Chroniqueurs

Marie-Pierre Gazaille
Marie-Claude Roy
Nicole Barrette Ryan

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

REP Communication inc.

Ghislaine Brunet
Directrice des ventes
Tél. : (514) 762-1667 poste 231
gbrunet@repcom.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
1-800-561-2215
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

L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE :
UN CITOYEN CORPORATIF
À PART ENTIÈRE



8 LES AVANCÉES MÉDICO-PHARMACOLOGIQUES

10 RENCONTRE AU SOMMET
Russell Williams, président de Rx&D

12 L'INSUFFISANCE CARDIAQUE
DANS LES CARDIOMYOPATHIES

18 L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE
VUE PAR UN NÉPHROLOGUE

24 LA PHARMACOTHÉRAPIE
DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

28 L'INSUFFISANCE CARDIAQUE
ET LA MALADIE PULMONAIRE
OBSTRUCTIVE CHRONIQUE

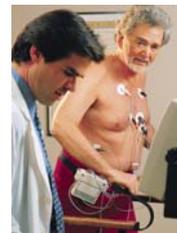


32 EST-CE QUE LA CRISE
SUR WALL STREET PEUT ÊTRE UN
DÉSASTRE POUR VOTRE RETRAITE?

34 MYSTÉRIEUSES OLIVES



38 LA RÉPUBLIQUE D'INDONÉSIE
PRÉSENTE SON ÎLE DES DIEUX : BALI



Pensons environnement!
**Le Patient maintenant
disponible sur internet**

Vous préférez recevoir une version électronique
de votre magazine? Rien de plus simple!
Communiquez avec nous par :

Téléphone : (514) 331-0661
Courriel : abonnement@lepatient.ca
Internet : www.lepatient.ca

Le magazine « **LE PATIENT** »
est distribué gratuitement
aux pharmaciens salariés
du Québec, grâce au support
financier de Sanofi Aventis.



sanofi aventis

L'essentiel c'est la santé.



Jacques Turgeon
B.Pharm, Ph.D.

Directeur
du Centre de recherche
du Centre hospitalier
de l'Université de Montréal

*« L'industrie a
commencé à
s'adresser aux
patients plutôt
qu'aux
professionnels
pour rebâtir
son image. »*

*« La confiance et
une réputation
de marque sont
des choses qui
prennent une
éternité à bâtir
pour une
industrie. »*

L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE : UN CITOYEN CORPORATIF À PART ENTIÈRE

PLUSIEURS AURONT NOTÉ QUE LA PRÉSENCE DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE DANS DES ÉVÉNEMENTS ASSOCIÉS À DES LEVÉES DE FONDS, QU'ILS SOIENT DE NATURE ARTISTIQUE, SPORTIVE, ÉCONOMIQUE OU MÊME MONDAINE, A DIMINUÉ DE FAÇON SIGNIFICATIVE. AU COURS DES DERNIÈRES ANNÉES, LES INVITATIONS LANCÉES AU CORPS MÉDICAL DE DIFFÉRENTES INSTITUTIONS OU DE CLINIQUES PRIVÉES, QUI AUTREFOIS FUSAIENT DE TOUTES PARTS, ONT SOUDAINEMENT DISPARU.

TROIS QUESTIONS S'IMPOSENT :

1. Un tel coup de barre était-il justifié ?
2. Est-ce que l'image de l'industrie s'en porte mieux ?
3. Est-ce que, globalement, la société en tire de plus grands bénéfices ?

1. UN TEL COUP DE BARRE ÉTAIT-IL JUSTIFIÉ ?

Les années 90 ont été des années très florissantes pour l'industrie pharmaceutique au Québec et au Canada. L'arrivée de la Loi C-22 et du BAP15 au Québec assurait enfin une protection des brevets associés à des activités de recherche qui méritent une certaine garantie de retour sur l'investissement. De plus, plusieurs nouvelles molécules arrivaient sur le marché et exigeaient une présence accrue du représentant pharmaceutique afin de bien faire connaître à l'agent prescripteur ces nouvelles molécules. Devant la faiblesse des activités de formation professionnelle des milieux universitaires et des Collèges/Ordres professionnels (voir Point de vue, Le Patient Vol. 2, n° 3, 2008), le représentant pharmaceutique était un élément majeur de promotion des activités conférences/souper/week-end qui permettaient aux divers professionnels de comprendre les nouvelles découvertes, les nouveaux récepteurs, les nouvelles entités chimiques, les avantages/désavantages d'une molécule versus une autre, les nouvelles lignes directrices etc. Enfin, l'industrie générique était aussi en plein essor. Fini la mise en marché de produits fabriqués au sous-sol ou dans un garage, on offrait dorénavant de vrais processus de fabrication et des produits de grande qualité. Il fallait les faire connaître, y intéresser les professionnels pour les vendre.



On peut donc considérer que la tenue de toutes ces activités était en soi nécessaire et assurait une meilleure formation et éducation des professionnels de la santé, menant par le fait même à de meilleurs soins pour le patient. Le bateau a chaviré lorsque la qualité de l'événement a commencé à primer sur l'intention même de l'invitation. Lorsqu'un souper en présence d'un conférencier de renommée n'était plus assez, mais qu'on devait tenir la conférence dans le meilleur resto en ville, avec la meilleure bouteille de vin, ou pendant un week-end entier avec la conjointe et les enfants, dans un resort avec toutes activités payées, à l'extérieur du pays, en croisière...

La création du code de déontologie de Rx&D s'est donc avérée nécessaire. Les médias, certains en toute objectivité, d'autres avec un sensationnalisme, ont présenté au public des situations embarrassantes pour l'industrie novatrice et générique et pour les associations professionnelles. Un bris de confiance se développait entre le public (qui, en situation de demande de soins, devient le patient) et les professionnels de la santé. Le coup de barre était donc largement justifié.

2. EST-CE QUE L'IMAGE DE L'INDUSTRIE S'EN PORTE MIEUX ?

L'industrie novatrice et l'industrie générique ont tenté au cours des dernières années d'envoyer de nouveaux messages en faisant la promotion d'une mission axée sur l'amélioration de la santé et de la condition du patient. L'industrie a commencé à s'adresser aux patients plutôt qu'aux professionnels pour rebâtir son image. On a fait valoir l'importance de la recherche, le dur labeur et les risques qui y sont associés, les compétences du personnel de l'industrie et son dévouement à une cause : améliorer la qualité de vie de patients, combattre la maladie, assurer le bien être.

La confiance et une réputation de marque sont des choses qui prennent une éternité à bâtir pour une industrie. Le patient sait que l'industrie pharmaceutique est inscrite en bourse et que son bien-être ne passe pas uniquement par le mieux-être du patient, mais bien par des ventes de produits dispendieux qui utilisent une portion significative du budget de l'État et qui privent donc le même individu de support dans d'autres domaines. La publication des coûts de la recherche et du risque associé au développement d'un médicament sont d'un ordre de grandeur qui ne touche pas au quotidien le patient. Pour lui, les revenus sont tellement grands que la compagnie doit faire de l'argent. Il est aussi difficile de « vendre » l'idée qu'un médicament générique que l'on vend moins cher est aussi bon. Tous les biens que notre patient consomme dans son quotidien sont toujours sur le même schème de pensée : plus cher égale meilleur. Alors, si un professionnel veut lui « passer » un générique, c'est qu'il fait de l'argent.



De mon point de vue, l'image de l'industrie a cessé de se dégrader. Nous sommes dans une période d'accalmie. Cependant, un seul faux pas et tout dégringole à nouveau. Est-ce possible de remonter la pente ? Sûrement, on dit que le temps arrange les choses.

3. EST-CE QUE GLOBALEMENT LA SOCIÉTÉ EN TIRE DE PLUS GRANDS BÉNÉFICES ?

L'industrie pharmaceutique, à titre de corporation privée inscrite en bourse, doit présenter à ses actionnaires des revenus. L'industrie pharmaceutique fait partie depuis longtemps des valeurs sûres, des « blue chips ». Tout le monde a un peu de pharmaceutique dans son portefeuille de REÉR, qu'on le veuille ou non.

Il y a donc une pression indue sur l'industrie pharmaceutique à générer des profits de l'ordre de 10 %. En même temps, cette dernière s'inscrit dans un paradoxe. Ses profits nets ne doivent pas être démesurés. Alors qu'on approfondit le succès des Bombardier, SNC Lavalin ou autres compagnies qui génèrent de grands revenus, on demeure plus timide sur des succès à l'emporte-pièce des Pfizer, Merck, Astra-Zeneca, etc. Ces compagnies font de l'argent sur le dos des gens, il ne faut tout de même pas exagérer.

« Tous les biens que notre patient consomme dans son quotidien sont toujours sur le même schème de pensée : plus cher égale meilleur. Alors, si un professionnel veut lui « passer » un générique, c'est qu'il fait de l'argent. »

« L'industrie pharmaceutique, à titre de corporation privée inscrite en bourse, doit présenter à ses actionnaires des revenus. »



« Il est temps que l'industrie retrouve sa place de citoyen corporatif à part entière en évitant, cependant, que les bénéfices d'une industrie florissante bénéficient personnellement à certains individus, mais plutôt à la collectivité. »

Alors, l'industrie avait elle même appris à s'autocensurer en redonnant des montants importants à des œuvres de charité, à des fondations, aux milieux universitaires, au milieu des arts, etc. L'industrie faisait d'une pierre quatre coups : elle balançait ses profits, améliorait son image en jouant un rôle de bon citoyen corporatif, utilisait toutes occasions pour tisser des liens avec les professionnels et jumelait à des activités de formation/vente des activités permettant un retour vers la société.

Aujourd'hui, ce cercle d'affaires n'existe plus. Plusieurs fondations ont de la difficulté à rentabiliser leurs événements, les dons philanthropiques de l'industrie vers les milieux académiques et professionnels sont beaucoup moins flamboyants, le monde du tourisme et de la restauration a dû développer de nouveaux marchés et les grands projets de société en santé n'obtiennent plus un appui qui, autrefois, était garanti.

L'HUMAIN A HORREUR DU VIDE

Le vide laissé par l'industrie pharmaceutique est devenu une occasion d'affaires pour d'autres compagnies. En santé, l'industrie des technologies n'est pas

assujettie aux mêmes règles éthiques que celles adoptées par Rx&D. Les industries des biotechnologies offrent maintenant ce que l'industrie offrait jadis.

Les grands spectacles, les fondations et événements philanthropiques sont maintenant supportés par des Telus, Bell, Rodgers, Banque X, Y, Z qui offrent tous des services au système de santé. Ce système défraie donc à nouveau indirectement une partie des coûts de marketing à l'intérieur de ces compagnies.

En bref, l'industrie pharmaceutique a joué un rôle majeur au niveau de la formation des professionnels, au niveau d'une meilleure connaissance des stratégies thérapeutiques du support à de grandes causes et au niveau économique. Il est temps que l'industrie retrouve sa place de citoyen corporatif à part entière en évitant, cependant, que les bénéfices d'une industrie florissante bénéficient personnellement à certains individus, mais plutôt à la collectivité. L'industrie pharmaceutique a joué un rôle majeur dans l'économie du Québec; arrêtons la saignée vers des pôles attractifs tels la Côte est américaine, San Diego, les Indes, la Chine qui bâtissent leur économie à l'aide de cette même industrie pharmaceutique. ■



Le pouvoir éclairant de l'innovation

La fierté d'un héritage...
La vitalité d'une vision...
La qualité sans compromis...

Le pouvoir éclairant de l'innovation

En tant que chef de file mondial en médecine diagnostique depuis 50 ans, Lantheus Imagerie médicale s'engage à continuer à investir dans le domaine de l'imagerie cardiaque. Notre héritage, marqué par le leadership et l'innovation, comprend la mise au point et la

commercialisation de produits qui ont amélioré la vie de millions de patients. Forts de ces acquis, nous disposons d'une solide fondation pour établir une entreprise dynamique qui s'emploie à trouver de nouveaux moyens de « faire la lumière » sur le diagnostic et le traitement des maladies.

 1 800 561-6871

 **Lantheus**
Imagerie médicale



François Lamoureux,
M.D., M. Sc.

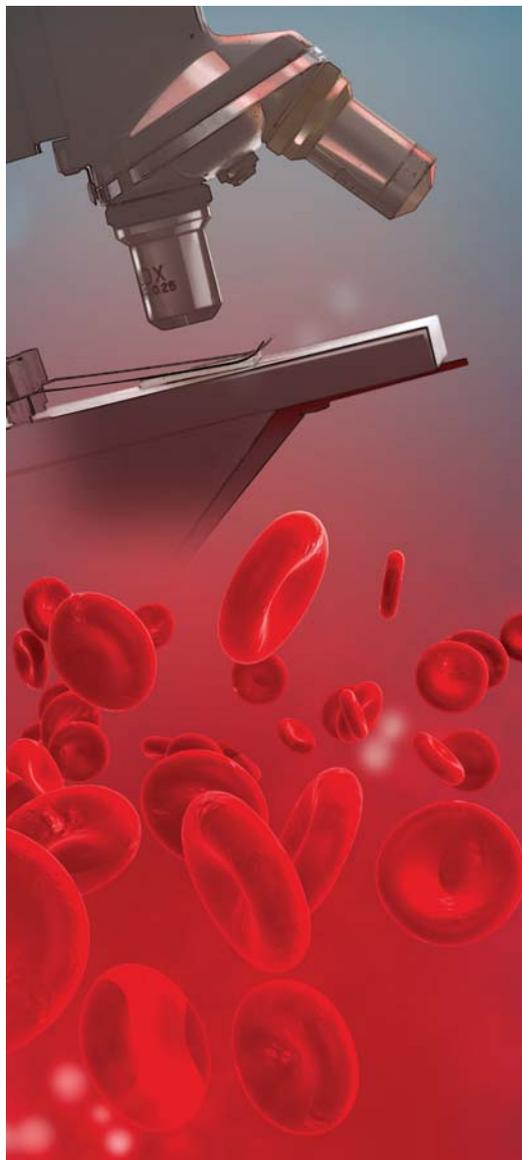
LES AVANCÉES MÉDICO-PHARMACOLOGIQUES

LE GLOBULE ROUGE, CET INFATIGABLE VOYAGEUR

Ils sont plus de 25 000 milliards à se promener quotidiennement dans notre système vasculaire. L'être humain adulte possède environ 5 litres de sang et les globules rouges représentent les cellules les plus nombreuses de notre sang.

C'est sans doute l'une des cellules les plus importantes de notre organisme, car c'est elle qui permet le transport de l'oxygène que nous respirons de nos poumons, jusqu'au niveau des cellules de nos tissus. Sans cet apport continu d'oxygène, nos cellules mourraient.

« Véritable transporteur cellulaire d'une efficacité surprenante, le globule rouge, après avoir déposé l'oxygène essentiel au niveau des cellules cibles, revient de nouveau aux poumons dans son voyage de retour, emportant avec lui un résidu du métabolisme cellulaire devenu inutile : le gaz carbonique (CO₂). »



Véritable transporteur cellulaire d'une efficacité surprenante, le globule rouge, après avoir déposé l'oxygène essentiel au niveau des cellules cibles, revient de nouveau aux poumons dans son voyage de retour, emportant avec lui un résidu du métabolisme cellulaire devenu inutile : le gaz carbonique (CO₂). Le globule rouge origine de la moelle osseuse au niveau de cellules souches. Dans la moelle, il commence par exister sous la forme d'un réticulocyte, et à sa sortie dans le sang, ce réticulocyte perd son noyau pour véritablement se transformer en globule rouge. Sa durée de vie utile sera d'environ 120 jours, et chaque jour l'organisme en remplacera environ un pour cent. D'une dimension d'environ 7 à 8 micromètres, il lui faudra jouir d'une grande flexibilité pour se promener sans altération dans le labyrinthe humain. Sa forme biconcave et son élasticité lui permettra même de voyager facilement à l'intérieur de capillaires sanguins de moins de 2 à 3 micromètres.

En plus d'apporter cet oxygène essentiel aux cellules, la membrane externe du globule rouge est le site de complexes immuns qui déterminent le groupe sanguin.

Comme ils sont gorgés de fer sous forme d'hémoglobine, ils ont une couleur rouge et c'est pourquoi on leur a donné le nom de globule rouge, du grec *erithros* (rouge) et *kutos* (cellule).

Une fois ce travail fastidieux accompli pendant ce cycle de 120 jours, ils seront détruits par des macrophages (cellules blanches) soit au niveau de la moelle osseuse ou de la rate et, pour certains, au niveau du foie. Plus des deux tiers du fer sera récupéré pour les nouveaux globules rouges produits, et environ un tiers sera stocké dans les macrophages sous forme de ferritine ou d'hémosidérine. Le cycle se répétera ainsi durant toute la vie de l'être humain.

Il peut arriver que cet infatigable voyageur soit victime d'une agression qui le détruira instantanément, comme lors d'une réaction transfusionnelle, par exemple, ou encore par un défaut génétique de production. Il aura une forme en faucille avec une carapace plus rigide qui, à son passage dans la rate, sera retenu et détruit sur place, un peu le cimetière des globules rouges anormaux. Il arrive également que la moelle osseuse ne produise pas suffisamment de globules rouges (aplasie de la moelle). Dans d'autres circonstances, on assistera à une fuite carabinée des globules rouges du système vasculaire (hémorragie).

Dans d'autres occasions, en cas de déficit en oxygène, le rein lui viendra en aide et sécrétera une hormone : l'érythropoïétine, laquelle stimulera la production de nouveaux globules rouges et ainsi palliera au manque d'oxygénation cellulaire. Un séjour en haute altitude, par exemple, peut faire augmenter le nombre de globules rouges dans l'organisme jusqu'à 30 %. De retour en basse altitude, le nombre de globules rouges se réajustera.

Particulièrement unique, cette cellule mature sans noyau, donc incapable de se diviser, mais si essentielle à notre survie, permet à l'ensemble des cellules du corps humain de survivre. ■

FACILITÉ ACCRUE POUR LA PRESCRIPTION DU PLAVIX EN PRÉVENTION SECONDAIRE

NOUVELLE CODIFICATION PAR LA RAMQ DU CLOPIDOGREL (PLAVIX)

Depuis le 2 juin 2008, les médecins qui prescrivent le Clopidogrel (Plavix) en prévention secondaire peuvent le faire plus facilement. Il n'est plus nécessaire d'utiliser le formulaire du médicament d'exception pour CV18 et CV19.

CV18

Pour la prévention des manifestations vasculaires ischémiques, en association avec l'acide acétylsalicylique, chez les personnes pour lesquelles une angioplastie avec ou sans la pose d'une endoprothèse coronarienne a été effectuée.

Chez les personnes présentant un syndrome coronarien aigu qui ne recevaient pas d'acide acétylsalicylique au préalable.

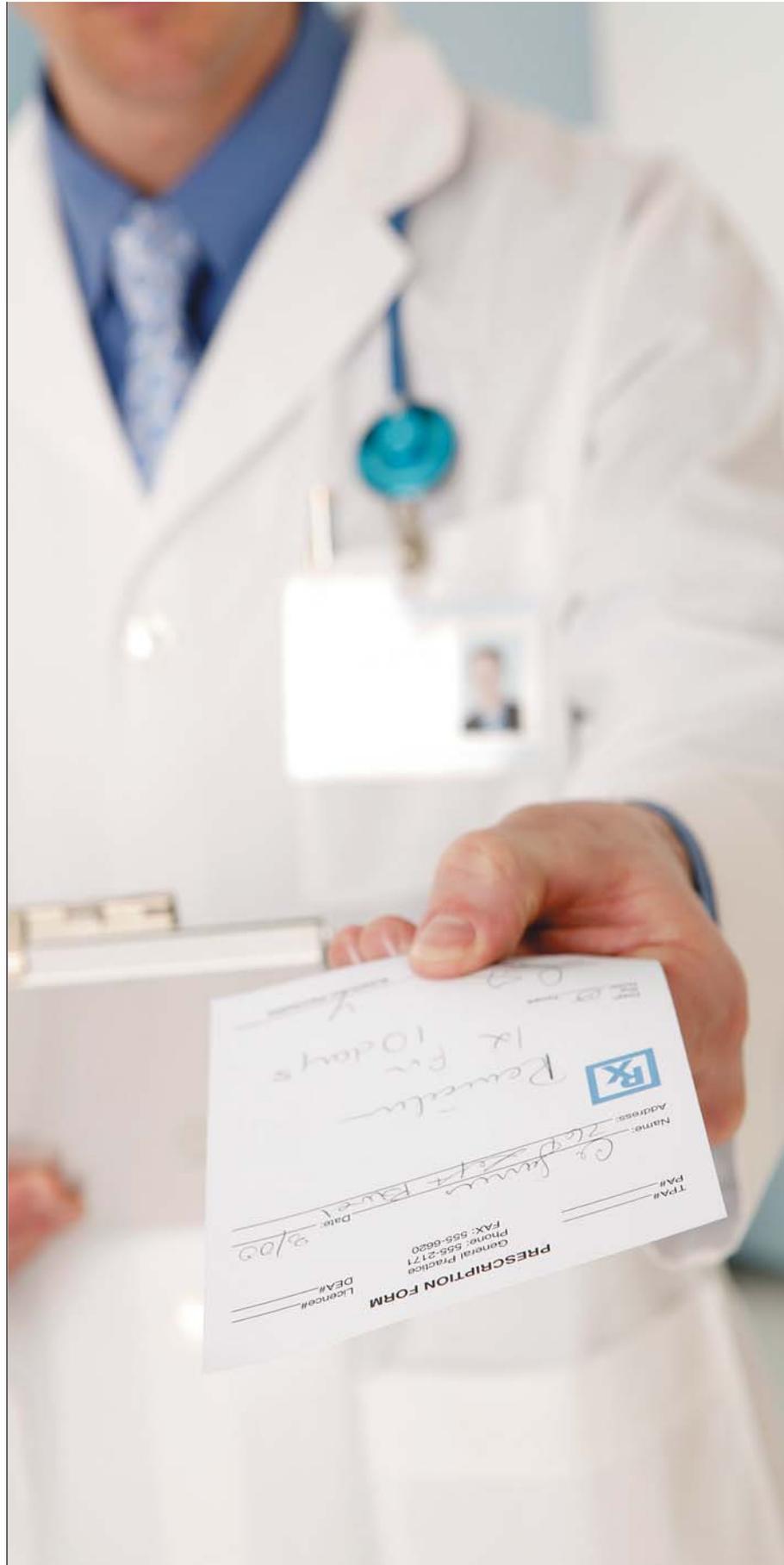
Note : pour ces deux situations, la durée maximale de l'autorisation est de 12 mois.

Toute demande d'autorisation pour poursuivre le traitement au-delà de 12 mois doit être transmise en utilisant le formulaire du patient d'exception ou internet.

CV19

Pour la prévention secondaire des manifestations vasculaires ischémiques chez les personnes pour lesquelles un antiplaquettaire est indiqué, mais chez qui l'acide acétylsalicylique est inefficace, contre-indiqué ou mal toléré.

Note : ne répond pas à cette indication de paiement, le Clopidogrel en prévention primaire, *i.e.* chez les personnes qui n'ont jamais présenté de manifestations vasculaires ischémiques. ■



RENCONTRE AU SOMMET

Propos recueillis par Marie-Claude Roy

RUSSELL WILLIAMS S'EST JOINT À RX&D, LES COMPAGNIES DE RECHERCHE PHARMACEUTIQUE DU CANADA, AU TERME D'UNE FRUCTUEUSE CARRIÈRE DANS LES MILIEUX DE LA POLITIQUE PROVINCIALE ET DU SERVICE COMMUNAUTAIRE. IL A INITIÉ DE NOMBREUX DÉBATS D'INTÉRÊT PUBLIC TOUCHANT DES PROBLÉMATIQUES COMPLEXES ET IMPORTANTES TELLES QUE LA DÉFINITION DU RÔLE DE L'ÉTAT DANS LA RECHERCHE ET LE DÉVELOPPEMENT, LES COMPENSATIONS POUR LES VICTIMES DU SANG CONTAMINÉ, L'ACCÈS AUX SERVICES POUR LES PERSONNES HANDICAPÉES ET LES SERVICES PRÉ-HOSPITALIERS D'URGENCE.



RUSSELL WILLIAMS, PRÉSIDENT DE RX&D

Au cours de son mandat comme adjoint parlementaire à deux ministres de la Santé et des Services sociaux, Russell Williams a élaboré et mis en œuvre des stratégies visant à instaurer un système de santé plus efficace et plus intégré. Il est également l'instigateur d'une politique de recherche et développement dans le secteur pharmaceutique.

Monsieur Williams, qu'est-ce que le regroupement *Les compagnies de recherche pharmaceutique du Canada (Rx&D)* ?

Les compagnies de recherche pharmaceutique du Canada (Rx&D) est un regroupement de plus de 50 compagnies pharmaceutiques œuvrant dans la recherche et le développement (R et D) de nouveaux médicaments et vaccins. Chaque jour, ces compagnies mettent tout en œuvre pour découvrir une molécule prometteuse qui, après 12 ans de recherche, d'essais cliniques et d'approbation, deviendra un nouveau médicament qui sauvera et améliorera la vie des patients. C'est ce qui nous motive. C'est notre raison d'être. Plus de 20 000 personnes au Canada, dont 10 000 au Québec, travaillent pour nos compagnies membres. Le médicament innovateur fait partie intégrante du système de santé. L'industrie pharmaceutique est un élément clé de l'économie du savoir du Québec.

Quelle est la mission première de Rx&D ?

Notre mission première est, bien sûr, d'améliorer la qualité de vie des Canadiens en encourageant les découvertes et l'accessibilité à de nouveaux médicaments et vaccins. Mais il y a plus. Nous travaillons afin que la R et D pharmaceutique soit reconnue à sa juste valeur, que les risques associés à l'innovation pharmaceutique soient récompensés. À l'heure actuelle, seulement trois nouveaux médicaments sur 10 recouvrent leur investissement initial de recherche ou font mieux que cet investissement d'un milliard de dollars sur 12 ans. De plus, les professionnels de la santé et leurs patients doivent avoir accès à ces découvertes lorsqu'approuvées par Santé Canada.

Quels sont les objectifs ?

C'est de créer un environnement où le système de santé et l'économie sont complémentaires. Les nouveaux médicaments et vaccins permettent d'économiser de l'argent dans notre système de santé. Le Québec a été l'une des provinces à augmenter ses dépenses en médicaments novateurs au début des années 80. Si les autres provinces canadiennes avaient fait comme le Québec, elles économiseraient chaque année plus d'un milliard

de dollars dans leur budget consacré à la santé. D'un point de vue économique, l'industrie pharmaceutique innovatrice est un joueur important avec ses centres de recherche de haut niveau et ses investissements annuels de 500 millions de dollars en R et D. Au Québec, elle génère 50 000 emplois directs et indirects, rien de moins! Si le Québec mise davantage sur cette synergie, il pourra attirer ici des investissements supplémentaires qui rejailliront sur le système de santé, les médecins, pharmaciens, chercheurs et surtout les patients.

Une structure de cette nature existe-t-elle dans d'autres pays ?

Oui. Dans presque tous les pays du monde, il existe une association comme la nôtre. Évidemment, les mandats peuvent différer quelques peu mais les enjeux globaux ont des incidences dans chaque pays où il y a une industrie de recherche pharmaceutique. Par exemple, l'environnement pour attirer des investissements en R et D pharmaceutique ici n'est pas un problème propre au Canada. Tout le monde veut ces investissements car ils font partie de l'économie du savoir.

Il existe aussi une association globale qui regroupe les associations de chaque pays. On y discute de l'accès aux médicaments à l'échelle planétaire, autant dans les pays en développement que développés. On y parle de l'importance de la protection de la propriété intellectuelle et de transparence dans le domaine pharmaceutique. D'ailleurs, cette association, la Fédération Internationale de l'Industrie du Médicament (FIIM), a développé un registre mondial des essais cliniques. Il est accessible en ligne et permet de rechercher des informations complètes sur les essais cliniques en cours ou sur des résultats d'essais cliniques terminés réalisés par l'industrie pharmaceutique novatrice.

Sans la recherche pharmaceutique, la médecine ne pourrait offrir aujourd'hui à de nombreux patients des médicaments leur permettant de guérir ou encore d'améliorer leur condition pathologique. Qui fait cette recherche au Canada, et comment ?

L'industrie pharmaceutique est le chef de file en innovation thérapeutique, mais nous ne sommes pas seuls. Nous agissons ainsi avec plusieurs partenaires comme les universités et les entreprises en biotechnologie. Récemment, nos compagnies membres ont annoncé plusieurs partenariats visant à stimuler la recherche en milieu universitaire afin de trouver des solutions à certaines maladies ou pathologies. Nous sommes très fiers de ces part-

naires car sans eux, la recherche ne pourrait progresser et les patients ne pourraient en bénéficier au bout du compte.

Où compte se positionner Rx&D pour offrir aux patients du Canada les médicaments les plus performants que l'on peut retrouver dans le monde ?

Au Québec et au Canada, c'est un véritable enjeu pour nous que de nous assurer que les patients aient accès aux nouveaux médicaments. D'ailleurs, la firme *Wyatt Health* a réalisé une étude internationale à ce sujet. Elle indique que le Canada se situe 17^e sur 18, malheureusement, en ce qui concerne les dépenses publiques en produits pharmaceutiques. Comment cela se traduit-il ici ? Par un accès restreint pour les patients aux nouvelles thérapies remboursées par les régimes publics provinciaux. Parmi tous les récents produits approuvés par Santé Canada, le Québec a mis seulement 38 % des produits sur la Liste de médicaments. Bien que le Québec soit en avance sur les autres provinces, c'est tout de même six produits sur dix qui ne sont pas inscrits sur la Liste, des produits qui ne sont pas accessibles aux patients couverts par le régime public. Cela peut vouloir dire que le médecin ne bénéficie pas de toute la latitude pour prescrire le bon médicament au bon patient en temps opportun. Je le rappelle encore une fois. Les nouveaux médicaments font partie de notre système de santé. Ils permettent d'éviter certaines chirurgies. En dépit du vieillissement de la population au Québec, les hospitalisations ont diminué de 25 % entre 1995 et 2005. Les nouveaux médicaments ont contribué à cette baisse.

Que nous réserve l'avenir ?

Nous sommes à un point tournant. Il y a des gestes positifs comme la Politique du médicament de l'ancien ministre de la Santé et des Services sociaux, Philippe Couillard, et la politique d'innovation du ministre du Développement économique, Raymond Bachand. Le Québec doit avoir une stratégie intégrée entre le système de santé et le développement économique de la province. Nous devons faire en sorte que le Québec et le Canada soient concurrentiels avec le reste du monde si l'on veut continuer à attirer chez nous des investissements pharmaceutiques. Nous sommes condamnés à innover tant sur le plan pharmaceutique, en offrant aux professionnels de la santé et aux patients des médicaments performants, que sur le plan économique, où la concurrence à l'échelle mondiale est féroce. Il faut avoir une vision, une stratégie, si le Québec et le Canada veulent tirer leur épingle du jeu. ■

« Notre mission première est, bien sûr, d'améliorer la qualité de vie des Canadiens en encourageant les découvertes et l'accessibilité à de nouveaux médicaments et vaccins. »

« L'industrie pharmaceutique est le chef de file en innovation thérapeutique, mais nous ne sommes pas seuls. Nous agissons ainsi avec plusieurs partenaires comme les universités et les entreprises en biotechnologie. »



Marie-Hélène LeBlanc,
MD, FACC

Cardiologue
Clinique d'insuffisance
cardiaque et de
transplantation

Institut universitaire de
cardiologie et de
pneumologie
Hôpital Laval
Québec

L'INSUFFISANCE CARDIAQUE DANS LES CARDIOMYOPATHIES

**L'INSUFFISANCE CARDIAQUE EST
UNE MALADIE COMPLEXE ET TRÈS
FRÉQUEMMENT DIAGNOSTIQUÉE
AU CANADA.**

L'incidence et la prévalence de cette condition continuent d'augmenter malgré une diminution des autres pathologies cardiovasculaires. Ceci est en grande partie relié au vieillissement de la population, de même qu'à l'augmentation de l'hypertension artérielle, du syndrome métabolique et du diabète. L'insuffisance cardiaque est le diagnostic d'hospitalisation le plus fréquent chez les personnes de plus de 65 ans (**Figure 1**)

L'insuffisance cardiaque est due à l'incapacité du cœur à pomper suffisamment de sang pour subvenir aux besoins de l'organisme. Ceci survient lors d'une atteinte de la structure du muscle cardiaque qui devient dysfonctionnel. Cette atteinte, appelée cardiomyopathie, peut avoir plusieurs origines selon l'anatomie et la physiologie impliquées.

Il y a cinq grandes catégories de cardiomyopathies, chacune pouvant avoir de multiples causes :

- cardiomyopathie dilatée;
- cardiomyopathie hypertrophique;
- cardiomyopathie restrictive;
- cardiomyopathie arythmogénique du ventricule droit;
- cardiomyopathies non classifiées.

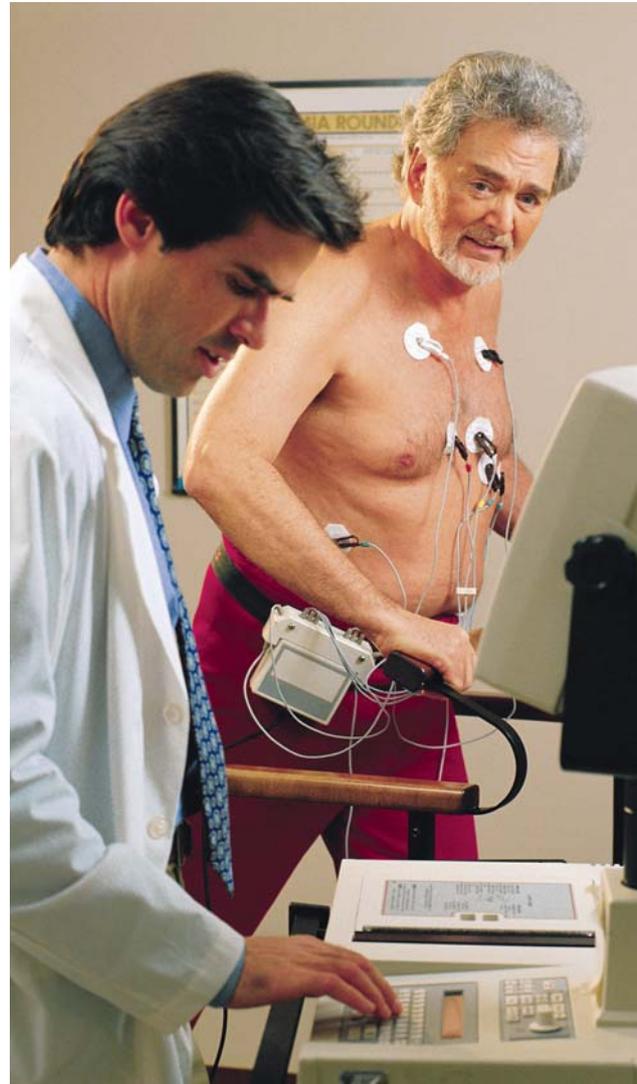
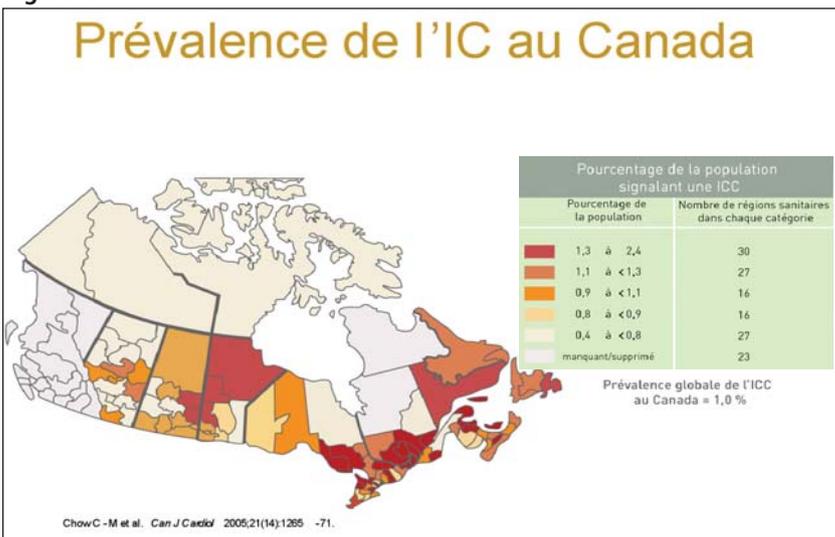


Figure 1



La cardiomyopathie dilatée peut atteindre un ou les deux ventricules et est caractérisée par la dilatation et la diminution de la contractilité. Plus l'atteinte est sévère, plus les signes et symptômes d'insuffisance cardiaque seront prononcés. L'incidence est de cinq à huit cas par 100 000 personnes. La maladie est idiopathique lorsqu'il n'y a pas de maladie coronarienne en cause, de myocardite active, ni d'atteinte primaire ou secondaire du muscle cardiaque à l'échocardiogramme (**Tableau 1**). C'est la principale cause menant à une transplantation cardiaque.

La maladie coronarienne est la cause la plus fréquente de cardiomyopathie dilatée en Amérique du Nord. À l'échocardiogramme, la cavité ventriculaire gauche est dilatée avec une diminution de la

Tableau 1

CARDIOMYOPATHIE DILATÉE	
Idiopathique	50 %
Myocardite	9 %
Ischémique	7 %
Infiltrative	5 %
Péripartum	4 %
Hypertension	4 %
HIV	4 %
Collagénose	3 %
Alcool, cocaïne	3 %
Doxorubicine	1 %
Autres	10 %

contractilité, et on note souvent des parois amincies (**Figure 2**). La contractilité globale du ventricule gauche est appelée fraction d'éjection et se mesure en pourcentage de volume éjecté du ventricule en systole par le volume global en fin de diastole. La normale est de plus de 60 %.

La cardiomyopathie hypertrophique est caractérisée par l'hypertrophie du ventricule gauche et parfois du ventricule droit. Le septum interventriculaire est plus souvent impliqué que la paroi libre du VG et la cavité ventriculaire gauche est souvent réduite, entraînant surtout une augmentation des pressions intraventriculaires et une dysfonction diastolique

avec relaxation anormale des parois. Dans 60 à 70 % des patients, la cardiomyopathie hypertrophique est causée par des mutations génétiques au niveau des protéines contractiles du sarcomère et est transmise comme trait dominant avec une pénétrance incomplète. On retrouve souvent plusieurs individus atteints dans une même famille. La cardiomyopathie hypertrophique peut aussi être acquise, par exemple, avec une hypertension artérielle non contrôlée ou avec une sténose de la valve aortique. On retrouve aussi dans cette catégorie les atteintes cardiaques reliées à certaines maladies neuromusculaires telles l'Ataxie de Friedreich.

La cardiomyopathie restrictive est caractérisée par des ventricules non dilatés avec des parois rigides et un remplissage ventriculaire diminué. Ce genre de pathologie se rencontre dans les maladies infiltratives telles l'amyloïdose ou la sarcoïdose et dans certaines maladies dites de Storage (hémochromatose). Il y a également des formes familiales et d'autres formes cardiotoxiques causées par certains agents de chimiothérapie ou même la radiothérapie.

Figure 2

Un indicateur clé pour le diagnostic de l'insuffisance cardiaque

Fraction d'éjection (FE)

- La fraction d'éjection (FE) est le pourcentage de sang éjecté du cœur à chaque battement



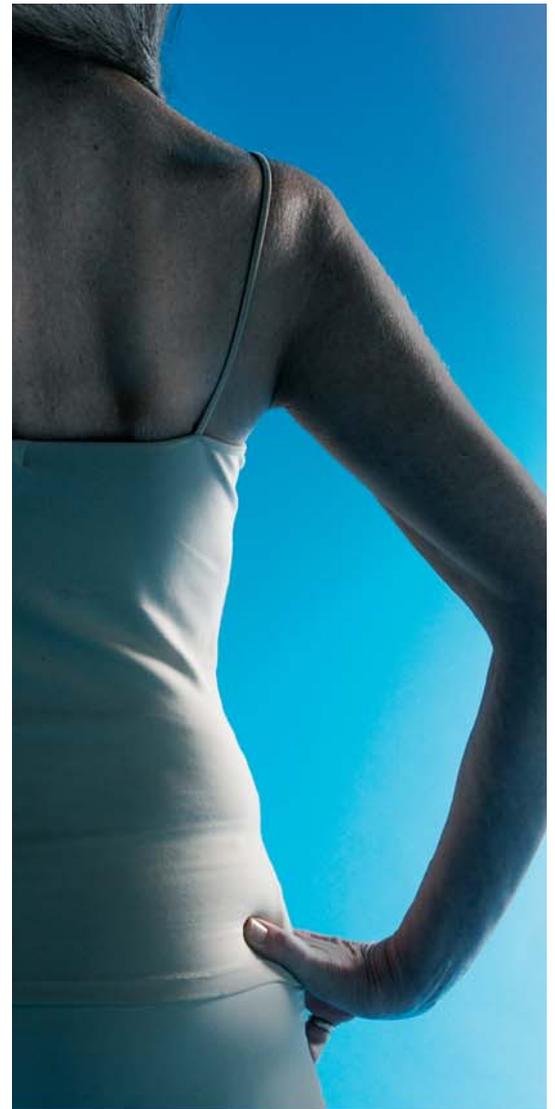
Cœur normal
FE de 50 - 70 %



Les cavités se dilatent pour traiter l'augmentation de fluide

Les parois s'épaississent pour gérer l'effort accru

Cœur atteint d'insuffisance cardiaque
FE inférieure à 40 %



ACTONEL est indiqué pour le traitement et la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées.

Vous pouvez vous procurer la monographie du produit complète en communiquant avec La Compagnie Pharmaceutique Procter & Gamble Canada, Inc. au 1-800-565-0814.

Commercialisé avec :
sanofi-aventis Canada Inc.
Laval (Québec) H7L 4A8
Fabriqué et distribué par :
La Compagnie Pharmaceutique Procter & Gamble Canada, Inc.
Toronto (Ontario) M5W 1C5
Copyright © 2008 La Compagnie Pharmaceutique Procter & Gamble Canada, Inc. Tous droits réservés.

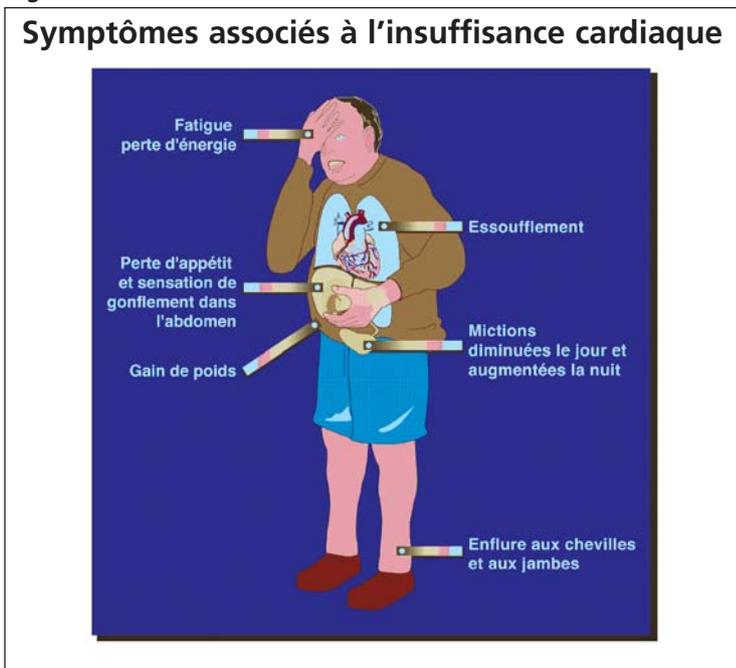
M77004-ALX8
CDN.RIS.08.02.07F



P&G
Compagnie Pharmaceutique

sanofi aventis
L'innovation c'est la santé

Figure 3



MANIFESTATIONS CLINIQUES

L'insuffisance cardiaque se manifeste surtout par de la dyspnée, de la fatigue et des œdèmes. Elle peut survenir subitement comme lors d'un œdème aigu du poumon, ou encore de façon progressive sur des semaines ou des mois. Nous discuterons ici de la forme chronique.

La classification la plus utilisée est celle de la New York Heart Association :

Classe I : symptômes à l'effort important

Classe II : symptômes à l'effort ordinaire

Classe III : symptômes à l'effort léger

Classe IV : symptômes au repos

Tableau 2

Traitements			
Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV
<ul style="list-style-type: none"> Médicaments Soins autonomes 	<ul style="list-style-type: none"> Médicaments Soins autonomes Dispositifs cardiaques (pour arrêt cardiaque subit) 	<ul style="list-style-type: none"> Médicaments Soins autonomes Dispositifs cardiaques Chirurgie 	<ul style="list-style-type: none"> Médicaments Soins autonomes Dispositifs cardiaques Intervention chirurgicale Rares cas : transplantation

Le mode de présentation est généralement de la dyspnée progressive, de la fatigue, de la toux ou de l'essoufflement la nuit, des œdèmes aux membres inférieurs. Plusieurs autres symptômes comme la perte d'appétit, le gonflement abdominal et les nausées peuvent aussi être présents (Figure 3).

EXAMENS DIAGNOSTIQUES

Plusieurs examens de laboratoire sont utiles dans le diagnostic, de même qu'un ECG, une radiographie pulmonaire et un échocardiogramme.

L'échocardiogramme est un outil de choix qui nous permet d'évaluer la dimension et la fonction du ventricule gauche et du ventricule droit, sans oublier la structure et la fonction des valves cardiaques, des oreillettes et du péricarde. On peut estimer le débit cardiaque, les pressions de remplissage, la fonction diastolique et les pressions pulmonaires. Cet examen a une sensibilité de 80 % et une spécificité de 100 % dans l'insuffisance cardiaque. Une fois le diagnostic établi, d'autres examens plus approfondis, tels une coronarographie, une résonance magnétique ou une biopsie endomyocardique, sont souvent indiqués.

TRAITEMENT

Seul le traitement de l'insuffisance cardiaque systolique sera abordé. Le but du traitement est de soulager les symptômes, améliorer la qualité de vie, augmenter la tolérance à l'effort, diminuer les hospitalisations et augmenter la survie (Tableau 2).

Le traitement doit avant tout être basé sur la physiologie sous-jacente.

PRINCIPES GÉNÉRAUX

- Corriger les problèmes de santé connexes, d'HTA, diabète non contrôlé, maladie de la thyroïde, anémie, etc.
- Réduire l'apport hydrosodé pour diminuer le travail du cœur et les œdèmes.
- Cesser de fumer. Diminuer ou cesser la consommation d'alcool.
- Prendre la médication prescrite adéquatement.
- Éliminer les médicaments délétères tels anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Traiter la cause de l'insuffisance cardiaque (maladie coronarienne, maladie valvulaire).
- Vaccination antigrippale et vaccin Pneumovax.
- Exercice régulier (marche).

TRAITEMENT MÉDICAL

Plusieurs catégories de médicaments jouent un rôle déterminant pour améliorer ou empêcher la détérioration de la fonction cardiaque, corriger les arythmies et prévenir les phénomènes emboliques.



« L'insuffisance cardiaque est due à l'incapacité du cœur à pomper suffisamment de sang pour subvenir aux besoins de l'organisme. Ceci survient lors d'une atteinte de la structure du muscle cardiaque qui devient dysfonctionnel. »

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) : Cette classe de médicament fait partie des vasodilatateurs et est utile pour réduire le travail du cœur et aussi pour diminuer la taille du ventricule gauche. Ils améliorent la survie.

Bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine (ARA) : Cette catégorie fait aussi partie des vasodilatateurs et peut être utilisée en remplacement d'un IECA lors d'effets secondaires (exemple : toux) ou en ajout pour renforcer les effets vasodilatateurs des IECA.

Béta-bloqueurs : Cette médication réduit la fréquence cardiaque et la tension artérielle. Les bêta-bloqueurs ont comme effet bénéfique l'amélioration de la fonction ventriculaire, la diminution des symptômes d'insuffisance cardiaque et l'amélioration de la survie. Sauf contre-indication, ils doivent

faire partie du traitement et leur dose sera augmentée progressivement.

Diurétiques : Ils sont utiles pour aider à éliminer le surplus d'eau et de sel qui se manifeste par de l'œdème des membres inférieurs ou de la congestion pulmonaire.

Bloqueurs de l'aldostérone : L'aldostérone est une hormone produite en excès dans l'insuffisance cardiaque. L'utilisation de bloqueurs de l'aldostérone peut parfois être utile, ajoutée à la médication usuelle, pour améliorer les symptômes de surcharge de volume.

Digoxine : C'est le premier médicament qui a été utilisé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Il aide à augmenter la force de contraction du cœur. Il est utilisé à petites doses, chez certains patients, en ajout à la médication de base.

« L'insuffisance cardiaque se manifeste surtout par de la dyspnée, de la fatigue et des œdèmes. Elle peut survenir subitement comme lors d'un œdème aigu du poumon, ou encore de façon progressive sur des semaines ou des mois »

« L'échocardiogramme est un outil de choix qui nous permet d'évaluer la dimension et la fonction du ventricule gauche et du ventricule droit, sans oublier la structure et la fonction des valves cardiaques, des oreillettes et du péricarde. »

Nitrates : Ces médicaments, couramment utilisés dans l'angine, dilatent les vaisseaux et sont parfois utiles en ajout.

Antiarythmiques : Plusieurs types d'arythmies peuvent survenir chez les insuffisants cardiaques et nuisent à la fonction du cœur. La médication la plus utilisée est la cordarone qui agit autant sur les arythmies auriculaires que ventriculaires.

Anticoagulants : Dans l'insuffisance cardiaque, le risque de formation de caillots dans le cœur et les vaisseaux est accru. C'est pourquoi on prescrit souvent de la warfarine (Coumadin).

DISPOSITIFS CARDIAQUES

Pacemakers défibrillateurs : Il est reconnu qu'environ le tiers des patients souffrant d'insuffisance cardiaque peuvent mourir subitement consécutivement à une arythmie maligne. De nombreuses études cliniques ont démontré l'efficacité des défibrillateurs implantables chez les patients avec une fraction d'éjection abaissée.

Resynchronisation cardiaque : En plus des arythmies, l'insuffisance cardiaque est associée à une conduction anormale de l'influx électrique dans les ventricules, ce qui amène une « désynchronisation » de la contraction. Ce phénomène augmente les symptômes d'insuffisance cardiaque et contribue à majorer l'insuffisance mitrale. Un cardiostimulateur spécial permet de corriger cette

anomalie. Cette intervention s'appelle la resynchronisation cardiaque et les patients qui sont candidats sont souvent traités en combinaison avec un défibrillateur.

TRAITEMENTS CHIRURGICAUX

- Pontages aortocoronariens;
- Remplacements valvulaires;
- Transplantations cardiaques;
- Dispositifs d'assistance ventriculaire;
- Chirurgie de l'arythmie.

CONCLUSION

En 2008, l'insuffisance cardiaque demeure une condition médicale chronique sérieuse pour laquelle plusieurs interventions sont efficaces pour améliorer la qualité de vie et la survie des personnes atteintes. De nombreuses cliniques spécialisées dans le suivi multidisciplinaire de l'insuffisance cardiaque sont disponibles dans plusieurs hôpitaux au Québec et au Canada.

Vous pouvez consulter le site internet de la Société québécoise d'insuffisance cardiaque au www.sqic.org pour retrouver des informations et des liens utiles concernant l'insuffisance cardiaque. ■



Les **PROBIOTIQUES** sont des alliés essentiels au bon état du système immunitaire et de l'équilibre des intestins!

Pour améliorer la **FLORE DIGESTIVE**, combattre les **INFECTIONS BACTÉRIENNES**, stimuler le **SYSTÈME IMMUNITAIRE**



12 MILLIARDS



50 MILLIARDS



20 MILLIARDS

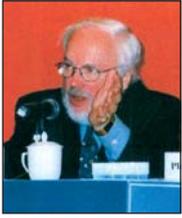
033779

Concentration élevée en souches de ferments naturels.

Des produits de très haute qualité



Offert en pharmacie dans la section de santé suisse



Gérard Eugène Plante
BA, MD, PhD, FRCP, CSPQ
(Médecine Interne,
Néphrologie), OM
Départements de Médecine
(Néphrologie), Physiologie,
Pharmacologie et
Institut de Gériatrie,
Université de Sherbrooke

L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE VUE PAR UN NÉPHROLOGUE

Contrôler l'hypertension artérielle sans faire mal aux reins

LE SUJET TRAITÉ REPRÉSENTE PARMIS LES PLUS POPULAIRES ACTUELLEMENT EN MÉDECINE, VU SA MORBIDITÉ ET MORTALITÉ CROISSANTES AUXQUELLES NOUS FAISONS FACE DEPUIS LA SECONDE GUERRE MONDIALE. SI ON Y AJOUTE LES PROBLÈMES DE SANTÉ RELIÉS À L'OBÉSITÉ/SYNDROME MÉTABOLIQUE, OÙ SE GREFFE AUSSI L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE, LE TABLEAU GÉNÉRAL DE LA SANTÉ TERRESTRE S'ALOURDIT.



En deux volets différents et opposés, nous souhaitons aborder ce sujet palpitant : aujourd'hui EN ATTENDANT, demain À VENIR. Le **premier volet** s'intègre dans le travail journalier de plus en plus lourd des médecins et du personnel de première ligne (infirmières, diététistes, pharmaciens, entre autres) qui prennent en charge la majorité des sujets hypertendus, le **second volet** disparaît malheureusement dans le travail plus discret de la physiopathologie de cette maladie omniprésente, qu'on continue toujours d'appeler depuis un demi-siècle, l'hypertension *essentielle*. Il est plus qu'urgent que les scientifiques (y compris les épidémiologistes, médecins internistes, cardiologues, endocrinologues, néphrologues) s'apitoient sur les phénomènes morbides qui précèdent l'hypertension artérielle, de manière à intervenir avant les changements plus ou moins irréversibles qui touchent les artères de résistance, en quelque sorte intervenir pour guérir enfin cette maladie. De courageux collègues européens, australiens, quelques canadiens, également, prennent à cœur cette éventuelle opération salvatrice de guérison : à eux pour demain, le PRIX NOBEL DE MÉDECINE.

Au cours du demi-siècle récent où l'humanité est arrivée maintenant à voguer dans l'espace, il devient inacceptable de ne pouvoir scientifiquement agir sur deux phénomènes qui précèdent l'élévation de la pression artérielle : tel que résumé sur la Figure 1, la **rigidité des gros troncs artériels**, et la **raréfaction capillaire**, en amont et en aval des artères de résistance, respectivement. Le contenu de cette nouvelle approche physiopathologique intégrée a fait l'objet d'une présentation provocatrice au *Sixth International Workshop on Structure and Function of the Vascular System* en Australie en février 2008⁽¹⁾. Ces phénomènes ont été identifiés correctement, non seulement dans des modèles animaux classiques, mais aussi chez l'humain, et ce par des méthodes reproductibles et non invasives. Il suffirait maintenant de documenter, en études cliniques appropriées et correctement conduites, les possibilités d'intervention précoce pour guérir l'hypertension *essentielle*.

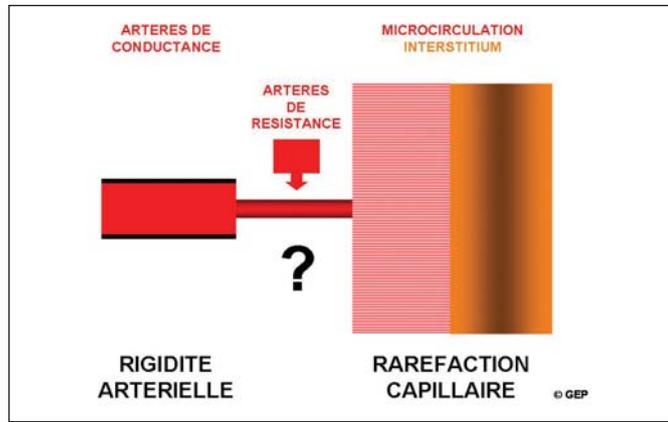
Les propos provocateurs ci-dessus mentionnés n'ont pas du tout pour but d'atténuer les progrès très importants réalisés dans la pratique médicale des dernières décenn-

nies. Ils tiennent à renchérir et souligner, entre autres, le travail énergétique des sociétés scientifiques (américaine : ASH, européenne : ESH, canadienne : CSH, québécoise : SQH, et autres) qui se sont exténuées sur les problèmes reliés à l'hypertension artérielle. Ce travail a contribué à réduire les complications vasculaires et la mortalité de la maladie. Il faut noter cependant que certaines observations récentes effectuées au Canada montrent que le suivi médical et paramédical étroit se doit d'être énergiquement maintenu pour assurer les opérations diagnostique et de fidélité thérapeutique⁽²⁾, lesquelles dans le cas de maladies peu symptomatiques, comme l'hypertension artérielle, tendent à s'estomper auprès des populations malades.

Le diagnostic précis de la maladie hypertensive, basé sur la mesure des pressions systolique et diastolique, a varié au cours des dernières années pour des raisons non évidentes, et continue de varier, heureusement dans une fourchette plus étroite des valeurs mesurées, au cours de la dernière décennie. Ces valeurs cibles reposent actuellement sur les conditions médicales associées à l'hypertension : le diabète mellitus, les maladies cardiaques et rénales, ainsi que le phénomène du vieillissement vasculaire, ayant donné naissance à l'hypertension systolique isolée, autrefois considérée comme une condition physiologique, phénomène aujourd'hui remis en question. Les assises physiopathologiques de ces changements de cibles thérapeutiques d'intervention ne sont pas toujours bien expliquées aux personnes concernées et peuvent, selon certains, représenter un impact financier relié à la multi-thérapie pharmacologique, passée de la mono- à la bi- et tri-thérapie au cours des dernières années. À l'égard de ce dernier commentaire, il importe d'élargir à l'hypertension artérielle isolée les recommandations faites dans le cas des sujets diabétiques, c'est-à-dire l'utilisation de marqueurs de la dysfonction endothéliale par l'identification de la micro-albuminurie, avant que d'autres marqueurs plus sensibles ne soient éventuellement disponibles, et appliqués, bien sûr.

Le volet thérapeutique présenté en hypertension artérielle a évolué au cours des dernières décennies et continue d'évoluer remarquablement, peut-être davantage du côté pharmacologique que du côté non pharmacologique (poids corporel, exercice physique, alimentation, contemplation). De plus en plus de données cliniques montrent que cette dernière approche représente plusieurs avantages : économiques pour certains pays, et/ou carrément scientifiques, dans le cas de l'exercice physique, par exemple, pour le phénomène de résistance à l'insuline, pour d'autres sociétés en attente d'une approche de la guérison éventuelle définitive de la maladie.

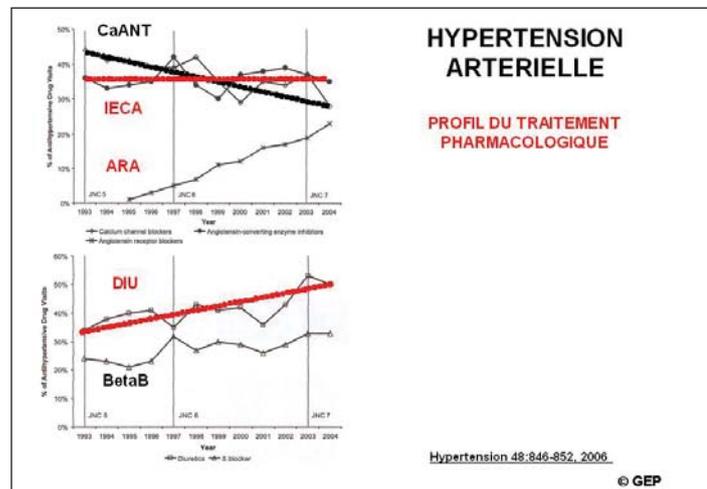
D'intéressants aspects historiques se doivent d'être rapportés à cet égard, en gage de reconnaissance pour des collègues qui ont vécu de fascinants épisodes constructifs. À l'époque où le rein semblait

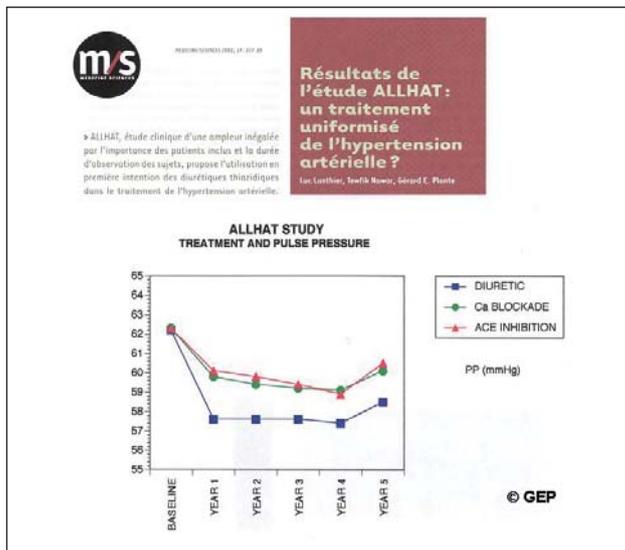


jouer une position centrale dans la physiopathologie de l'hypertension artérielle, autour des anomalies réputées de l'homéostasie du sodium, les agents diurétiques ont occupé une place prépondérante en thérapie et ont été utilisés initialement à doses élevées, lesquelles ont conduit à plusieurs effets secondaires (électrolytiques : hypokaliémie, hyponatrémie, alcalose métabolique et biochimiques : hyperglycémie, hyperuricémie, dyslipidémie). Il a fallu quelques décennies pour reconnaître les effets extrarénaux des diurétiques, surtout vasculaires, lesquels devraient maintenant permettre un changement de dénomination, genre *vasculorétiqes*. Ces derniers effets sur le système vasculaire (gros tronc artériels, artères de résistance, réseaux de microcirculation) expliquent la survie en thérapie efficace, des agents diurétiques en hypertension sur près d'un demi-siècle, maintenant. Cette tendance intéressante est soutenue, à l'inverse d'autres classes d'antihypertenseurs, stables ou en décroissance en nombre de prescriptions, telle que l'a démontré une publication récente résumée sur la figure 2⁽³⁾.

De toutes les classes d'antihypertenseurs, seuls les agents influençant le système rénine-angiotensine-aldostérone ont été développés intellectuellement, pour cibler un axe physiopathologique bien identifié en hypertension artérielle. Depuis le sodium, longtemps soupçonné d'être responsable de l'élévation anormale des volumes liquidiens de l'orga-

« Le diagnostic précis de la maladie hypertensive, basé sur la mesure des pressions systolique et diastolique, a varié au cours des dernières années pour des raisons non évidentes, et continue de varier, heureusement dans une fourchette plus étroite des valeurs mesurées, au cours de la dernière décennie. »





La Société Québécoise d'Hypertension Artérielle (SQHTA) a mis sur pied, il y a plus de dix ans, un comité de surveillance étroite des recommandations publiées par les sociétés nationales et internationales à cet égard, prenant étroitement en compte les particularités spécifiques de nos populations. L'analyse délicate des résultats rapportés dans les études cliniques, leur articulation spécifique aux connaissances acquises localement, sur la base de notre propre contribution dans les domaines épidémiologiques, génétiques, environnementaux et physiopathologiques, surtout dans les aspects vasculaires de la maladie hypertensive, ont conduit aux recommandations thérapeutiques les plus récentes dans la troisième édition du GUIDE THÉRAPEUTIQUE de la SQHTA⁽⁴⁾.

« De toutes les classes d'anti-hypertenseurs, seuls les agents influençant le système rénine-angiotensine-aldostérone ont été développés intellectuellement, pour cibler un axe physiopathologique bien identifié en hypertension artérielle. »

nisme à travers une mauvaise régulation impliquant, bien sûr, la fonction rénale, les médicaments touchant le système rénine-angiotensine (SRA), et surtout l'aldostérone, sont venus prudemment déplacer les agents diurétiques dans le traitement de l'hypertension artérielle. La méconnaissance initiale des effets secondaires possibles de cette classe de médicaments a limité, dans un premier temps, l'utilisation omniprésente qu'on leur reconnaît aujourd'hui. Les classes d'antihypertenseurs qui ont été prescrits entre la période initiale ainsi que les diurétiques et les modulateurs du SRA développés quelques décennies plus tard, incluant les molécules ciblant les récepteurs nerveux autonomiques alpha et bêta ainsi que les modulateurs des canaux calciques, l'ont été tout d'abord pour traiter des désordres coronariens, plus tard l'hypertension artérielle.

Les différentes classes d'agents antihypertenseurs ont par la suite fait l'objet de nombreuses études cliniques, de plus en plus coûteuses, pour évaluer leur efficacité sur le contrôle de la pression artérielle, et surtout sur la protection des organes cibles, avant d'avoir bien reconnu et examiné les étapes physiopathologiques impliquées dans ces conditions, surtout rencontrées dans les maladies connexes, le diabète, l'insuffisance glomérulaire, l'obésité, le vieillissement. Les résultats obtenus dans ces différentes études, scrutées et analysées par des équipes de spécialistes supportées par différents organismes nationaux et internationaux, aboutissent maintenant à des directives largement publicisées (*guidelines*), à intervalles de temps maintenant de plus en plus rapprochés. Reconnues et acceptées souvent aveuglément, ces recommandations sont appliquées par les médecins de première ligne et par les spécialistes, parfois même sous l'influence plus ou moins discrète de patients porteurs de maladies vasculaires, qui ont accès maintenant à pareilles recommandations. Difficile de prévoir à court et à moyen termes l'impact que pourraient avoir sur les médecins-prescripteurs, au plan juridique, d'éventuels écarts aux pareilles lignes directrices de traitement, disponibles sur INTERNET...

Les chapitres 11 et 12 traitent de la mono- et polythérapie pharmacologique, le chapitre 14 de l'hypertension sévère, y compris la crise hypertensive. Les aspects thérapeutiques concernant les personnes âgées, les sujets diabétiques, porteurs de maladies cardiaques sont aussi traités dans les chapitres 15, 16 et 18, respectivement). S'ajoutent comme il se doit au remarquable travail réalisé par nos collègues québécois, des recommandations générales importantes impliquant les professionnels de la santé également complices de l'approche thérapeutique globale de la maladie : mesure précise de la pression artérielle, définition des valeurs cibles, notions importantes sur l'observance, décrites aux chapitres 3, 4 et 8, respectivement. De plus, dans ce GUIDE THÉRAPEUTIQUE, et en avance sur d'autres organisations dans ce domaine important, trois autres chapitres 3, 5 et 7 concernent la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) et ses répercussions sur les organes cibles. La MAPA, d'intérêt plus récent en thérapie anti-hypertensive, réveille enfin la notion critique du contrôle sur 24 heures de la maladie, comme dans le diabète mellitus, le contrôle strict de la glycémie nuit et jour... Ces derniers aspects rejoignent les considérations physiopathologiques décrites plus haut, à savoir la précession sur l'atteinte des artères de résistance de la rigidité des gros troncs artériels, ainsi que de la raréfaction capillaire, toutes deux mesurables de façon non invasive, par la vitesse de l'onde de pouls (VOP) et la capillaroscopie cutanée (CSC). Il est intéressant de constater que la rigidité des gros troncs artériels qui peut se manifester cliniquement par l'élévation de pression pulsée, un signe souvent négligé, s'est avérée associée à un plus grand effet protecteur sous traitement diurétique, comparé aux autres approches thérapeutiques, sur les complications cardiovasculaires dans l'étude ALLHAT, une observation que les auteurs n'ont malheureusement pas soulignée, mais reproduite sur la Figure 3, comme nous l'avons rapporté dans la revue Médecine/Sciences⁽⁵⁾.

S'impose enfin l'humble présentation de l'hypertension artérielle vue par le néphrologue, depuis les aspects physiopathologiques de la maladie

jusqu'aux risques possibles que peut subir ce noble organe par l'agression thérapeutique parfois aveugle... Des précautions particulières doivent être rappelées pour le traitement de l'hypertension artérielle chez le sujet porteur d'une insuffisance glomérulaire, d'identification pas toujours évidente, l'atteinte de cet organe pouvant dépasser la simple réduction de la fonction de la filtration glomérulaire, presque unique marqueur malheureusement détectable en pratique médicale courante, conduisant à l'élévation de la créatinine plasmatique. Cette anomalie n'apparaissant qu'après une baisse de la filtration de l'ordre de 50 % chez un adulte d'âge moyen, représente une alarme diagnostique tardive, le phénomène étant plus dramatique chez la personne âgée où la réduction « physiologique » de la masse musculaire réduit la production de créatinine. Malheureusement, aussi, la seule mesure de ce paramètre néglige plusieurs autres fonctions rénales importantes pouvant être affectées par certains choix thérapeutiques : perméabilité endothéliale, mécanismes d'autorégulation glomérulaire, homéostasie sodique, potassique et phosphocalcique. Plusieurs observations cliniques récentes identifient certaines de ces mesures biologiques comme marqueurs précoces d'une préservation et survie possibles de la fonction glomérulaire, telle l'hypo-phosphorémie relative), phénomène paradoxal, mais unique.

Quel heureux bénéfice nous apporterait l'examen simple de la densité spécifique (DS) de l'urine comme complément à l'examen physique d'un malade hypertendu en visite matinale à jeun (supérieure à 1,025), ou en visite postprandiale bien « biérée » (inférieure ou égale à 1,005), respectivement. À un coût minime, les résultats de ce simple examen pourraient presque garantir une intégrité de la concentration/dilution reposant sur une vingtaine de fonctions glomérulo-tubulo-interstitielles en pleine santé...

Les risques suivants concernent le sujet hypertendu présentant une atteinte fonctionnelle rénale. Parmi les méthodes non pharmacologiques recommandées, la réduction de l'apport liquidien et/ou en sodium de la diète, la restriction du tabagisme, la poursuite de l'exercice physique exagérée, doivent être attentivement surveillées et ajustées, la restriction liquidienne et sodique avec perte pondérale pouvant aggraver la filtration glomérulaire, surtout chez le sujet âgé. Quant aux approches pharmacologiques, les sous-types et doses d'agents diurétiques (épargnants potassiques, inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, diurétiques de l'anse de Henlé), les modulateurs du système rénine-angiotensine, les bloqueurs des canaux calciques et des récepteurs bêta-adrénergiques, doivent être choisis en regard de leur utilisation en mono- ou polythérapie, ainsi que la nécessité de rencontrer les cibles thérapeutiques. De plus, l'utilisation concomitante d'autres agents pharmacologiques, tels les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), inhibiteurs



de la production de prostaglandines rénales vasoprotectrices doit être prise en compte sérieusement, sinon interdite d'utilisation chez les rénaux hypertendus, surtout âgés.

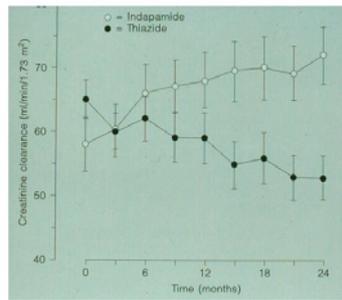
Les diurétiques figurent encore parmi l'une des classes d'antihypertenseurs les plus anciennes (un demi-siècle) et sont actuellement utilisés à faibles doses pour leurs effets vasculaires. Les épargnants potassiques sont à éviter pour le risque d'hyperkaliémie, sauf, peut-être, dans certains cas de tubulopathie avec perte potassique. Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, propriété que certains autres diurétiques possèdent (indapamide, furosémide), administrés de façon chronique peuvent donner lieu à une alcalinisation urinaire chronique et la formation de calculs d'oxalate de calcium. Les diurétiques de l'anse de Henlé prescrits avec prudence chez les patients avec œdèmes importants et/ou insuffisance cardiaque peuvent aggraver la filtration glomérulaire : le suivi pondéral étroit est important en pareil cas. Les propriétés phosphaturiques particulières rapportées avec l'indapamide peuvent faciliter le maintien de l'homéostasie des phosphates. Une étude chez des sujets hypertendus avec réduction modérée de la clearance de la créatinine (30 %) s'est avérée protectrice sur la fonction glomérulaire sur une période prolongée, tel qu'illustré sur la Figure 4, indépendamment de l'effet sur la pression artérielle⁽⁶⁾.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et les bloqueurs de son récepteur AT-1 (ARA), de popularité grandissante en thérapeutique anti-hypertensive, soulèvent quelques questions, surtout dans la maladie rénale vasculaire (sténose artérielle uni- et/ou bilatérale). La réduc-

« Les diurétiques figurent encore parmi l'une des classes d'antihypertenseurs les plus anciennes (un demi-siècle) et sont actuellement utilisés à faibles doses pour leurs effets vasculaires. »

DIURETIQUES / FONCTION GLOMERULAIRE

SUJETS HYPERTENDUS: HYDROCHLOROTHIAZIDE / INDAPAMIDE



Am J Nephrol 15:251-255, 1995

« Il demeure essentiel de prévenir l'atteinte des organes cibles de la maladie par des mesures non pharmacologiques et/ou pharmacologiques qui ne devraient pas nuire au bon fonctionnement des reins, fonctionnellement résiduel dans le cas d'un diagnostic tardif de la maladie. »

tion de la résistance post-capillaire glomérulaire peut abaisser la filtration glomérulaire, dans certains cas de manière brutale, provoquant une insuffisance aiguë, dans certains cas constituant quasiment un élément diagnostique. Une surveillance étroite est recommandée, surtout au départ de ce type de traitement. Il importe de souligner une différence d'action pharmacologique entre les IECA et les ARA, les premiers ajoutant aux purs effets angiotensine-II une action vaso-relaxante bradykinine-dépendante, souvent négligée, potentiellement avantageuse au plan protection vasculaire et rénale. Enfin, parmi les autres classes d'agents anti-hypertenseurs, il importe de rappeler que les agents bêta- et alpha-adrénergiques réduisent la libération rénale de la rénine et, par leur potentiel effet sur la production d'aldostérone, pourraient influencer défavorablement l'homéostasie potassique, à risque chez l'insuffisant rénal.

Enfin, avant de conclure sur l'important sujet présenté, qui touche de plus en plus d'individus sur la planète et coûte de plus en plus cher à nos sociétés, une brève intervention s'impose sur la pharmacocinétique des médicaments utilisés dans les maladies qui menacent l'organisme 24 heures sur 24 (24/24), tels le diabète et l'hypertension artérielle. Peu de données sont disponibles sur la durée d'action de régulateurs de la glycémie et de la pression artérielle, mesurée par les taux plasmatiques de leur fourchette thérapeutique. Ce man-

que critique d'information pourrait expliquer l'inefficacité relative de la protection des organes cibles, au cours des maladies 24/24, pas toujours publicisée dans la littérature abondante sur le sujet. Gare aux avocats dans le prochain siècle dans ce domaine... La soi-disant résistance des complications vasculaires à l'action pharmacodynamique attendue en thérapeutique pourrait se résumer par les étapes représentées sur la Figure 5, où s'ajoute le volet pharmacocinétique. Parmi les rares études disponibles à cet égard, il est intéressant de rapporter un travail où le rôle critique d'un agent antihypertenseur (un diurétique, en l'occurrence), introduit dans un véhicule adéquat, est disponible 24/24 sur sa cible thérapeutique, le muscle lisse vasculaire⁽⁷⁾.

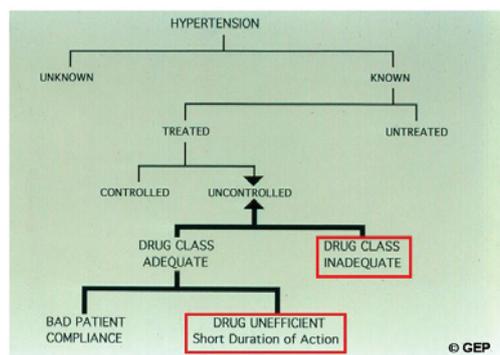
En conclusion, le rein, organe privilégié au plus haut niveau en termes de perfusion sanguine par unité de poids et recevant plus de 20 % du débit cardiaque, devient aussi, pour cette raison, l'organe le plus susceptible de ressentir les effets négatifs de la circulation sanguine systémique, ainsi que de sa propre circulation sensible. Avant le remodelage des artères de résistance, responsables de l'élévation de sa pression de perfusion, son réseau très délicat, trois fois subdivisé à 90 degrés, donnant naissance à deux réseaux capillaires uniques en séries, glomérulaire et péri-tubulaire, cet organe subit les effets hémodynamiques délétères de sa propre microcirculation en aval, suivie d'une rigidité des gros troncs artériels en amont. Le diagnostic précoce de ces anomalies pourra faire l'objet d'interventions potentiellement curatives, avant la venue du diagnostic de l'hypertension artérielle *essentielle*. En attendant pareil diagnostic, nécessaire dans nos actuelles sociétés, il demeure essentiel de prévenir l'atteinte des organes cibles de la maladie par des mesures non pharmacologiques et/ou pharmacologiques qui ne devraient pas nuire au bon fonctionnement des reins, fonctionnellement résiduel dans le cas d'un diagnostic tardif de la maladie. ■

REFERENCES

- 1- PLANTE GE, FARAND P, STRUIJKER-BOUDIER HA, SAFAR ME. *Essential hypertension starts in the renal microcirculation networks followed by conduit arteries stiffness to end up in resistance vessels. Journal of Vascular Research* 45(S1) : in press, 2008.
- 2- CHABOT I, MOISAN J, GRÉGOIRE JP, MILOT A. *Pharmacist intervention program for control of hypertension. Annals of Pharmacotherapeutics* 37:1186-1193, 2003.
- 3- MA J, LEE KV, STAFFORD RD. *Changes in antihypertensive prescribing during US outpatient visits. Hypertension* 48 :846-852, 2006.
- 4- SOCIÉTÉ QUÉBÉCOISE D'HYPERTENSION ARTÉRIELLE. *Hypertension, Guide Thérapeutique, Troisième édition, 2007.*
- 5- LANTHIER L, NAWAR T, PLANTE GE. *Résultats de l'étude ALLHAT : un traitement uniformisé de l'hypertension artérielle? Médecine/Sciences* 19 :377-380, 2003.
- 6- MADKOUR H, GADALLAH M, RIVELINE B, PLANTE GE, MASSRY SG. *Indapamide is superior to thiazide in the preservation of renal function in patients with renal insufficiency and systemic hypertension. American Journal of Cardiology* 77:238-258, 1996.
- 7- GUEZ D, MALLION JM, DEGAUTE JP, MALINI PL, BALDWIN R, RODRIGUEZ-PUJOL D, deCORDOU A, BARRANDON S, CHASTANG C, SAFAR M. *Treatment of hypertension with indapamide 1.5mg sustained-release form: synthesis of results. Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux* 89:17-25, 1996.

HYPERTENSION ARTERIELLE

ANALYSE DE LA RÉSISTANCE AU TRAITEMENT



LANTUS SoloSTAR^{MC} est maintenant offert au Canada

LANTUS aide les patients à atteindre leur taux cible d'HbA_{1c} de 7 %.

On a démontré que LANTUS pour administration univoquotidienne :

- permet d'obtenir une maîtrise efficace de la glycémie¹;
- est associé à une faible fréquence d'hypoglycémie (13,9 événements par année-patient dans le cadre d'une étude de 24 semaines)^{1*};
- est une insuline basale offrant un profil de concentration relativement constant^{2†};
- possède un schéma d'administration souple : 1 fois par jour, à n'importe quel moment de la journée, à la même heure chaque jour².

LANTUS SoloSTAR :
un nouveau stylo injecteur prérempli d'insuline LANTUS.

Conçu pour faciliter l'enseignement par les professionnels de la santé et l'utilisation par les patients.



LANTUS (insuline glargine injectable [ADN recombiné]) est un nouvel analogue de l'insuline humaine obtenu par recombinaison génétique pour administration univoquotidienne par voie sous-cutanée, indiqué dans le traitement des patients de plus de 17 ans atteints de diabète de type 1 ou de type 2 devant prendre de l'insuline basale (à action prolongée) afin de maîtriser leur glycémie. LANTUS est aussi indiqué dans le traitement des enfants atteints de diabète de type 1 devant prendre de l'insuline basale (à action prolongée) afin de maîtriser leur glycémie. L'innocuité et l'efficacité de LANTUS ont été établies chez l'enfant de plus de 6 ans.

LANTUS est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à l'insuline glargine ou à l'un des ingrédients entrant dans sa composition.

Comme dans le cas de toute autre préparation d'insuline, l'administration de LANTUS peut entraîner des réactions hypoglycémiques. L'hypoglycémie est l'effet

indésirable le plus courant des insulines. Parmi les autres effets indésirables, on note les réactions allergiques, les réactions au point d'injection, la lipodystrophie, le prurit, les éruptions cutanées et la production d'anticorps. Les effets indésirables observés le plus fréquemment chez des enfants qui recevaient LANTUS durant un essai clinique ont été les infections (13,8 %), les infections des voies respiratoires supérieures (13,8 %), la pharyngite (7,5 %), la rhinite (5,2 %), la gastro-entérite (4,6 %) et la formation d'une masse au point d'injection (4,6 %). La fréquence rapportée des réactions hypoglycémiques graves s'établissait à 1,7 %.

La surveillance glycémique est recommandée pour tous les patients diabétiques. La dose d'insuline doit être adaptée en fonction de chaque patient.

La monographie de LANTUS est offerte sur demande et peut également être consultée sur le site Web de sanofi-aventis, à l'adresse suivante : www.sanofi-aventis.ca

† La signification clinique comparative n'a pas été établie. Courbe des concentrations de l'insuline glargine établie sur 24 heures.

Administration univoquotidienne
LANTUS[®] SoloSTAR^{MC}
insuline glargine

L'OBJECTIF : ATTEINDRE LE TAUX D'HBA_{1c} CIBLE

Membre
CCPP^{*} R&D
CDN. GLA. 07.08.06F

Copyright © 2008 sanofi-aventis. Tous droits réservés.
sanofi-aventis Canada Inc., Laval (Québec) H7L 4A8


sanofi-aventis
L'essentiel c'est la santé.



Veuillez consulter le Résumé des renseignements posologiques à la page



Simon de Denus

Pharmacien, M.Sc,

Professeur adjoint,
Faculté de Pharmacie,
Université de Montréal

Département de pharmacie,
Institut de cardiologie
de Montréal

LA PHARMACOTHÉRAPIE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE



« D'un point de vue général, lors de la sélection d'un agent d'une classe pharmacologique donnée, on privilégie ceux dont les bénéfices cliniques en IC ont été établis dans de grands essais cliniques »

GÉNÉRALITÉS

La gravité de l'épidémie d'insuffisance cardiaque (IC) est maintenant bien définie. Au Canada, 350 000 individus en sont atteints. L'IC est responsable du décès de 4500 Canadiens et 100 000 hospitalisations chaque année. La mortalité annuelle varie de 5 à 50 % selon la gravité des symptômes des patients.

Les lignes directrices de traitement divisent principalement les patients sur la base de leur fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG). Puisque la majorité des essais cliniques majeurs ont été effectués chez des patients atteints d'IC systolique (patients avec FEVG diminuée, généralement $\leq 40\%$), nous limiterons notre discussion à ce type d'IC. Toutefois, il est à noter que de 30 à 50 % des patients ayant un diagnostic d'IC ont une FEVG normale ou presque (IC diastolique ou IC avec FEVG préservée).

En l'absence de contre-indication, la pierre angulaire du traitement de l'IC systolique repose sur la combinaison d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et d'un bêta-bloqueur. Les diurétiques sont utilisés afin de contrôler les signes et symptômes de surcharge liquidienne, tandis que certains autres agents sont utilisés chez des populations spécifiques d'individus.

D'un point de vue général, lors de la sélection d'un agent d'une classe pharmacologique donnée, on privilégie ceux dont les bénéfices cliniques en IC ont été établis dans de grands essais cliniques (voir tableau). On visera également un traitement avec les doses étudiées dans ces essais cliniques, dans la mesure, évidemment, où celles-ci sont tolérées par le patient. Finalement, une attention particulière doit être portée à l'identification des contre-indications, des interactions médicamenteuses et des autres facteurs pouvant influencer la pharmacothérapie dans le but d'optimiser celle-ci, tout en minimisant le risque d'effets indésirables.

INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE

Les IECA sont recommandés chez tous les patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche systolique (FEVG $\leq 40\%$ et classes fonctionnelles de la New York Heart Association [NYHA] I à IV), en absence de contre-indication. De nombreuses études ont démontré que les IECA réduisent le risque de décès, d'hospitalisation et d'infarctus du myocarde chez les insuffisants cardiaques. On recommande de débiter ces agents à une faible dose, puis d'augmenter environ aux deux semaines, selon la tolérance du patient, vers la dose cible. L'utilisation des doses cibles est associée à des bénéfices cliniques supérieurs par rapport à l'utili-

sation de plus faibles doses. Si elles ne peuvent être atteintes, le patient devrait être traité par la dose la plus élevée qu'il peut tolérer.

Avant de débiter un IECA, la fonction rénale, le potassium sérique ainsi que la tension artérielle devraient être mesurés, afin d'identifier les patients présentant une contre-indication et évaluer l'impact de la thérapie sur ceux-ci. Leur mesure devrait être répétée 7 à 10 jours après l'initiation de la thérapie ou toute augmentation de la dose afin de minimiser le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et de dysfonction rénale. Dans plusieurs cas, une augmentation de la créatinine souligne le besoin de réduire la dose des diurétiques, particulièrement si l'aggravation de la fonction rénale est accompagnée d'orthostatisme. Une attention particulière devrait être portée au suivi de la kaliémie chez les patients présentant des facteurs de risque d'hyperkaliémie (dysfonction rénale, potassium à la limite supérieure de la normale, diabète, médicaments augmentant la kaliémie). Les IECA sont également associés à un risque de développer une toux sèche (qui ne devrait pas être confondue avec un épisode de décompensation de l'IC) et plus rarement (< 1 %), un angioedème potentiellement fatal.

BÊTA-BLOQUEURS

Les bêta-bloqueurs constituent, avec les IECA, la base du traitement pharmacologique de l'IC. Ils sont recommandés chez tous les patients présentant une FEVG ≤ 40 %, en absence de contre-indication. De nombreuses études ont démontré que les bêta-bloqueurs améliorent les symptômes d'IC à long terme et réduisent le risque d'hospitalisation et de décès. Toutefois, il est important de souligner qu'étant donné leurs effets inotropes négatifs, ces agents peuvent provoquer, lorsqu'ils sont initiés, une aggravation des symptômes d'IC. C'est pourquoi on les débute à de très faibles doses, lesquelles sont lentement majorées à un intervalle d'au moins deux à quatre semaines vers la dose cible, selon la tolérance du patient. Ainsi, une attention particulière doit être portée au suivi du poids chez ces patients et de leurs signes et symptômes d'IC durant la titration de la médication. La tension artérielle et la fréquence cardiaque doivent également faire partie du suivi, étant donné les risques d'hypotension et de bradycardie. Étant donné les risques associés à l'initiation de ces agents chez les patients présentant de l'IC sévère (classes NYHA III et IV), ils devraient être référés à des spécialistes.

À la lumière de la grande hétérogénéité pharmacologique des bêta-bloqueurs, seuls les agents ayant démontré un bénéfice dans des études cliniques devraient être sélectionnés : carvedilol, bisoprolol et métoprolol succinate (non disponible au Canada, voir tableau). L'efficacité du métoprolol tartrate, qui est disponible au Canada, n'est pas établie en IC. Son utilisation n'est pas recommandée dans les différentes lignes directrices.

Il n'est pas nécessaire d'atteindre la dose cible d'IECA avant d'initier un bêta-bloqueur. Ces agents sont couramment amorcés simultanément à de faibles doses. Les doses sont ensuite généralement augmentées en alternance.

DIURÉTIQUES

Les diurétiques sont utilisés afin de minimiser les signes et symptômes de surcharge liquidienne. Chez la majorité des patients, un diurétique de l'anse, comme le furosémide, est nécessaire. On utilise la dose la plus faible du diurétique permettant un maintien de l'euvolémie chez le patient. Les diurétiques thiazidiques, tel l'hydrochlorothiazide, peuvent être utilisés chez certains patients présentant une hypervolémie légère et une fonction rénale normale.

Une évaluation de la tension artérielle, de la fonction rénale et des électrolytes, particulièrement du potassium, doit être faite avant l'initiation ou l'augmentation de la dose de ces agents, puis trois à sept jours après tout changement de la dose. Une attention particulière devrait être portée au niveau de la prévention d'hypokaliémie, un facteur de risque des arythmies ventri-

UN CHOIX JUDICIEUX !

Le krill entier lyophilisé, consommé régulièrement, constitue avec la consommation de poissons gras la meilleure source d'oméga-3 EPA et DHA essentiels au bon fonctionnement du cerveau.

Le krill entier est une source naturelle incomparable de protéines (70%), d'acides gras oméga-3 EPA et DHA, d'antioxydants puissants, de phospholipides, d'enzymes digestives actives, d'acides aminés essentiels, de fibres, de glucosamines, de phytostérols, de vitamines, de minéraux et d'oligo-éléments.

L'efficacité potentielle du krill entier de Krilex résulte de la qualité, de la diversité, de la conservation et de la combinaison naturelle de tous ses composants exceptionnels; de l'activité de ses enzymes digestives actives qui permettent une digestion rapide et une meilleure assimilation des aliments; de son action qui entraîne l'activité optimale des membranes des cellules essentielles aux fonctions vitales, à commencer par celles du cerveau.

Krilex

La puissance curative de l'océan



Pour information: 514.633.9119
sans frais: 1.888.733.9119
www.krilex.com



culaires malignes et d'intoxication à la digoxine. Il est probablement judicieux de maintenir le potassium sérique ≤ 4 mmol/L.

Chez certains patients réfractaires aux diurétiques de l'anse, la combinaison d'un diurétique de l'anse avec une faible dose d'un diurétique thiazidique administré quelques fois par semaine peut être envisagée. Toutefois, une telle stratégie devrait être réservée à des cliniciens expérimentés, dans un environnement où un suivi étroit du poids, de la fonction rénale et du potassium sérique du patient peut être fait, étant donné les risques de déshydratation et de désordres électrolytiques sévères d'une telle combinaison. Finalement, à l'exception de la spironolactone, le rôle des diurétiques épargneurs de potassium dans le traitement de l'IC se limite à la prévention de l'hypokaliémie induite par les autres diurétiques.

ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS AT1 DE L'ANGIOTENSINE II

Les ARA (antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II), et plus spécifiquement le candésartan et le valsartan, constituent une alternative pour les patients qui présentent de la toux induite par les IECA. On peut également considérer leur usage chez les patients ayant présenté un œdème induit par les IECA en exerçant beaucoup de prudence, puisqu'un risque d'œdème avec les ARA existe.

Comme c'est le cas avec les IECA, une attention particulière doit être portée au risque d'hypotension, de l'aggravation de la fonction rénale et d'hyperkaliémie. Ainsi, les ARA ne constituent pas une alternative acceptable chez les patients ayant présenté un de ces effets indésirables lors d'un traitement avec un IECA. Les modalités associées à l'initiation et au suivi des ARA sont similaires à celles décrites pour les IECA.

Par ailleurs, l'addition du candésartan ou du valsartan peut être considérée chez les patients demeurant symptomatiques malgré un traitement conventionnel, incluant un IECA. Les lignes directrices de traitement canadiennes recommandent plus spécifiquement leur utilisation chez les patients de classe fonctionnelle NYHA III. Étant donné le risque accru d'effets indésirables lors de l'utilisation d'une combinaison IECA-ARA, un suivi minutieux revêt une importance encore plus grande.

ANTAGONISTES DE L'ALDOSTÉRONE

La spironolactone, le seul antagoniste de l'aldostérone présentement disponible au Canada, a été démontrée efficace pour réduire les risques de mortalité et morbidité chez les patients présentant de l'IC sévère (classes NYHA III ou IV et FEVG < 35 %). Son addition au traitement d'un patient est recommandée uniquement chez cette population de patients.

Un traitement avec la spironolactone devrait être réservé aux patients présentant une kaliémie < 5 mmol/L et une clairance de la créatinine > 30 ml/min afin de minimiser le risque d'hyperkaliémie. On recommande d'initier la spironolactone à une dose de 12,5 mg par jour ou aux deux jours. Les suppléments potassiques devraient généralement être cessés lors de l'initiation de la spironolactone. La dose peut par la suite être majorée selon la tolérance du patient, sa tension artérielle, sa fonction rénale et sa kaliémie. On recommande que ce suivi soit effectué trois et sept jours après l'initiation où la majoration de la dose de la spironolactone. Il devrait être répété jusqu'à la stabilisation de kaliémie et de la fonction rénale. On suggère par la suite un suivi mensuel de ces paramètres pendant trois mois, puis aux trois mois. Un potassium sérique $> 5,5$ mmol/L devrait mener à une réduction de la dose de la spironolactone ou sa cessation, à moins que le patient ne reçoive des suppléments potassiques. On devait alors cesser les suppléments potassiques ou du moins, réduire leur dose.

Il est présentement incertain des bénéfices relatifs d'ajouter un ARA par rapport à la spironolactone chez les patients de classe NYHA III déjà sous traitement pharmacologique optimal. La sélection d'une classe pharmacologique par rapport à une autre se base donc généralement sur la préférence du clinicien. Finalement, les bénéfices associés à l'utilisation d'une combinaison IECA-ARA-antagoniste de l'aldostérone étant incertains, on ne recommande pas l'utilisation routinière de cette combinaison, puisque celle-ci est associée à un risque élevé d'effets indésirables.

DIGOXINE

La place de la digoxine dans l'arsenal thérapeutique de l'IC se limite aux patients qui demeurent symptomatiques malgré un traitement optimal, ou afin de contrôler la réponse ventriculaire chez les patients également atteints de fibrillation auriculaire. La digoxine n'a pas d'impact sur le risque de

« Le traitement pharmacologique constitue le cœur du traitement de l'IC. Une utilisation optimale des médicaments et un suivi minutieux est nécessaire pour maximiser les bénéfices associés à ces agents. »

décès, mais celle-ci améliore la capacité fonctionnelle et réduit le risque d'hospitalisation.

Puisque la digoxine présente un index thérapeutique étroit, il est essentiel d'individualiser sa posologie. La dose de digoxine devrait être déterminée en se basant sur l'âge, le poids, la fonction rénale et la présence d'interactions médicamenteuses. De façon générale, les doses quotidiennes varient de 0,0625 à 0,25 mg. Des doses plus faibles sont utilisées chez les patients sélectionnés. Les données actuelles supportent l'ajustement des doses de digoxine afin de maintenir des concentrations sériques de 0,6 à 1,2 nmol/L. La mesure des concentrations de la digoxine devrait toujours être faite au moins six à huit heures après l'administration de digoxine.

COMBINAISON DINITRATE D'ISOSORBIDE-HYDRALAZINE

La combinaison dinitrate d'isosorbide-d'hydralazine occupe une place limitée dans l'arsenal thérapeutique de l'IC. En effet, étant donné l'infériorité de cette combinaison par rapport aux IECA, elle est réservée aux patients qui ne peuvent tolérer un IECA ou un ARA à cause d'un œdème, d'insuffisance rénale ou d'hyperkaliémie. Les patients afro-américains présentant une IC systolique de classe NYHA III à IV constituent une exception, puisqu'une étude majeure a démontré que l'addi-

tion de cette combinaison à un traitement standard, incluant un IECA, réduisait le risque de mortalité et de morbidité dans cette population.

Les nitrates en monothérapie peuvent être utiles afin de réduire les symptômes d'angine, de dyspnée, d'orthopnée ou de dyspnée paroxystique nocturne chez les insuffisants cardiaques. Toutefois, leur impact sur le risque d'événements cardiovasculaires, lorsque non combinés à l'hydralazine, est inconnu en IC.

En conclusion, le traitement pharmacologique constitue le cœur du traitement de l'IC. Une utilisation optimale des médicaments et un suivi minutieux est nécessaire pour maximiser les bénéfices associés à ces agents. Une collaboration entre les divers intervenants de la santé impliqués dans le traitement de ces patients est essentielle dans l'atteinte de ces objectifs thérapeutiques. ■

Références suggérées :

Arnold JM, Liu P, Demers C, et al. *Canadian Cardiovascular Society consensus conference recommendations on heart failure 2006: diagnosis and management*. Can J Cardiol. 2006;22:23-45.

Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. *ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. Circulation 2005;112(12):e154-235.

« Une collaboration entre les divers intervenants de la santé impliqués dans le traitement de ces patients est essentielle dans l'atteinte de ces objectifs thérapeutiques. »

TABLEAU

Doses recommandées des IECA, ARA et bêta-bloqueurs dans le traitement de l'IC ayant été étudiées dans des essais cliniques majeurs :

AGENT	DOSE INITIALE	DOSE CIBLE IC
INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE		
Captopril	6,25-12,5 mg tid	50 mg tid
Énalapril	1,25-2,5 mg bid	10-20 mg bid
Lisinopril	2,5-5 mg die	20-35 mg die
Ramipril	1,25-2,5 mg bid	5 mg bid
Trandolapril	1 mg die	4 mg die
ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS AT1 DE L'ANGIOTENSINE II		
Candésartan	4-8 mg die	32 mg die
Valsartan	40 mg bid	160 mg bid
BÊTA-BLOQUEURS		
Carvédilol	3,125 mg bid	25 mg bid
Bisoprolol	1,25 mg die	10 mg die
Métopro1ol succinate*	12,5 – 25 mg die	200 mg die
ANTAGONISTES DE L'ALDOSTÉRONÉ		
Spironolactone	12,5 mg die	25 à 50 mg die

* non disponible au Canada



L'INSUFFISANCE CARDIAQUE ET LA MALADIE PULMONAIRE OBSTRUCTIVE CHRONIQUE

TOUS LES CLINIENS IMPLIQUÉS EN SOINS AIGUS LE DIRONT, DÉPARTAGER L'ÉTILOGIE PULMONAIRE DE CARDIAQUE CHEZ UN PATIENT ÉTIQUETÉ « MPOC » ET « DÉFAILLANT CARDIAQUE » EST SOUVENT UNE TÂCHE PLUS ARDUE QU'IL N'Y PARAÎT. DANS CE COURT EXPOSÉ, NOUS REVERRONS BRIÈVEMENT LES INTERACTIONS CARDIO-PULMONAIRES SUSCEPTIBLES DE BROUILLER LES CARTES DANS L'ÉVALUATION DE LA DYSPNÉE. NOUS REVERRONS ÉGALEMENT L'UTILITÉ DE CERTAINS OUTILS DIAGNOSTIQUES POUR FACILITER LA DÉMARCHE CLINIQUE ET NOUS CONCLUONS AVEC UN SURVOL DE LA DÉFAILLANCE CARDIAQUE DROITE ET DE SON TRAITEMENT LORSQUE ASSOCIÉE À LA MPOC.

Mathieu Bernier,
B.Pharm, M.Sc, MD, FRCPC
Cardiologue, Hôpital Laval
Secteur d'échocardiographie
et d'insuffisance cardiaque



ÉPIDÉMIOLOGIE

La prévalence de l'insuffisance cardiaque dans la population générale, toutes formes et causes confondues, oscille entre 1,5 % et 2 % et peut atteindre jusqu'à 10 % chez la population âgée. La prévalence de la maladie pulmonaire obstructive chronique, dans cette même population, incluant l'emphysème et la bronchite chronique, est estimée entre 4 et 6 %. Bien que la prévalence de ces deux maladies combinées n'ait jamais fait l'objet de recherche intensive, certains auteurs mentionnent une prévalence de 20 % de MPOC chez les patients défailants cardiaques¹ et ces chiffres sont certainement compatibles avec la pratique quotidienne d'évaluation de la dyspnée en soins aigus. Cette forte prévalence n'est pas surprenante puisque la MPOC est un facteur de risque de morbidité et mortalité cardiovasculaire et ce, indépendamment du tabagisme, qui lui, est un facteur de risque majeur pour la MPOC ainsi que l'insuffisance cardiaque (ischémique)². En termes de plausibilité biologique, la MPOC semble associée à un état inflammatoire systémique à bas bruit qui joue un rôle de plus en plus reconnu dans la pathogenèse de l'athérosclérose³. Les interactions cardio-pulmonaires sont multiples, essentielles et complexes, et bien que le clinicien décide habituellement de diagnostiquer et traiter une cause unique, souvent il existe un chevauchement étiologique, ce qui est particulièrement vrai pour la dyspnée.

INTERACTIONS CARDIO-PULMONAIRES

Du point de vue pulmonaire, l'état d'hyperinflation chronique, associé à une augmentation significative des pressions intra-alvéolaires en fin d'expiration (PEEP), engendre une réduction du retour veineux, ce qui rend l'autorégulation du débit cardiaque plus difficile particulièrement lorsque la réserve cardiaque est déjà compromise. La réponse de la vascularisation pulmonaire à un stimulus hypoxémique, tel que provoqué par la MPOC, en est une de vasoconstriction. Cette vasoconstriction peut s'amplifier et se chroniciser à un point où le ventricule droit ne suffira plus à la tâche et défaillera. Ce tableau clinique est communément appelé cœur pulmonaire (Cor Pulmonale, **Figure 2**). Par ailleurs, l'effort respiratoire important fourni par les patients porteurs de MPOC, pour compenser l'hypoxémie ou l'hypercapnie, engendre un état d'hyperadrénérghisme. Cette stimulation adrénérghique augmentera le travail cardiaque par augmentation de la fréquence cardiaque et également par une majoration de la post charge (stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone et augmentation des catécholamines circulantes).

De la perspective cardiaque, les effets de l'insuffisance cardiaque sur la fonction pulmonaire sont également non négligeables. L'élévation chronique des pressions de remplissage gauche produira une fuite capillaire pulmonaire qui mènera, si soutenue, à un épaissement de la membrane capillaire et

de la fibrose interstitielle. Ces phénomènes entraîneront une diminution de la capacité de diffusion, de la capacité inspiratoire et de la capacité pulmonaire totale. Un bas débit cardiaque peut également mener à une hypo perfusion pulmonaire qui augmentera l'espace mort, diminuant ainsi l'efficacité des échanges gazeux (zones ventilées mal perfusées). Voilà donc un bref aperçu des multiples interactions cardio-pulmonaires rendant l'évaluation clinique de la dyspnée difficile.

DÉMASQUER L'INSUFFISANCE CARDIAQUE LORS D'UNE EXACERBATION DE MPOC

La différenciation rapide et fiable de l'insuffisance cardiaque d'une MPOC décompensée demeure encore un défi de taille, particulièrement dans le contexte de la salle d'urgence. Au cours des dernières années, plusieurs nouveaux outils diagnostiques se sont ajoutés à notre arsenal. L'on pense entre

« La prévalence de l'insuffisance cardiaque dans la population générale, toutes formes et causes confondues, oscille entre 1,5 % et 2 % et peut atteindre jusqu'à 10 % chez la population âgée. »



confiance
stratégie
performance

L'art de gérer des portefeuilles
sur mesure selon vos besoins
et vos objectifs



OPTIMUM GESTION DE PLACEMENTS INC.

Un succès qui repose sur l'expertise de nos gestionnaires
appuyés par des spécialistes qualifiés

Sylvain B. Tremblay, Vice-président, Relations d'affaires
Téléphone : (514) 288-7545 • sbtremblay@optimumgestion.com

® Marque de commerce de Groupe Optimum inc. utilisée sous licence.

Figure 1
Algorithme de traitement d'une décompensation respiratoire chez le patient porteur d'une MPOC basé sur la valeur du BNP sérique.

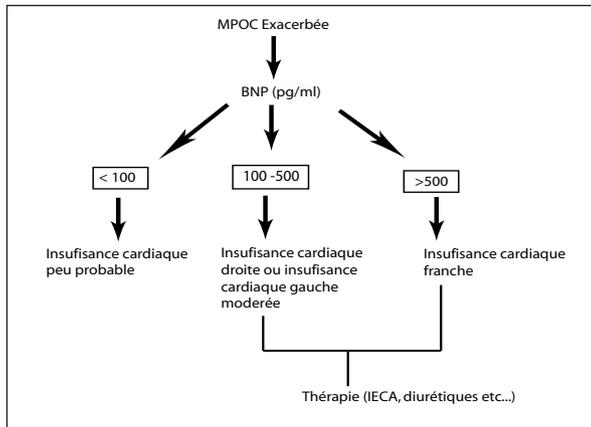
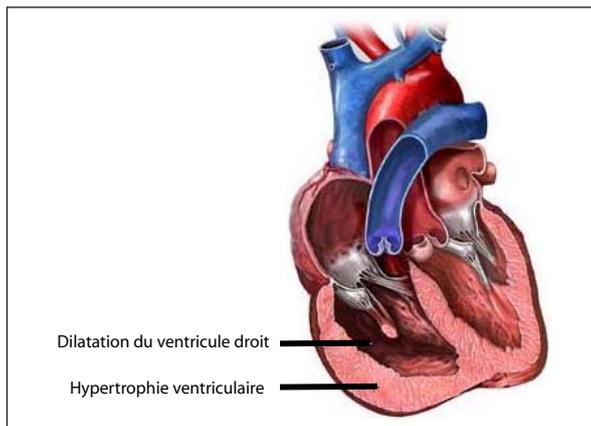


Figure 2
Dilatation et hypertrophie ventriculaire droite secondaire à une augmentation chronique des pressions pulmonaires chez le MPOC hypoxémique. (Cor Pulmonale).



(MPOC vs Insuffisance cardiaque). Les patients insuffisants rénaux sous dialyse ou attendant une dialyse auront des valeurs de BNP plus élevées, qu'il y ait présence ou non d'insuffisance cardiaque, rendant le dosage beaucoup moins utile dans ce contexte⁴. La **Figure 1** présente un algorithme simple pouvant aider le diagnostic d'insuffisance cardiaque chez le patient connu MPOC se présentant pour décompensation respiratoire.

APERÇU DE LA THÉRAPIE DE DÉFAILLANCE CHEZ LE PATIENT PORTEUR DE MPOC

Le patient porteur de MPOC chez qui l'on documente une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 40 % devrait recevoir une thérapie de défaillance cardiaque complète adaptée à la situation (IECA/ARA, diurétiques, aldactone, digoxine), incluant un bêtabloqueur. Il existe une sous-utilisation des bêtabloqueurs à long terme chez les patients défailants porteurs de MPOC dû à des croyances erronées que ces molécules ont tendance à précipiter une décompensation respiratoire par induction de bronchospasme⁵. Les grands essais cliniques en insuffisance cardiaque n'ont exclu qu'un nombre infime de patients MPOC ayant souffert de bronchospasme à l'introduction du traitement⁶. Les données sur la sécurité d'utilisation des bêtabloqueurs en insuffisance cardiaque et MPOC modérée à sévère est maintenant relativement imposante et malgré ce fait, ils demeurent sous prescrits malgré leurs effets bénéfiques sur la mortalité et morbidité en insuffisance cardiaque^{1, 7, 8}. Bien que quelques cas de bronchospasme soient rapportés dans la littérature, les bêtabloqueurs-b1 spécifiques, comme le métoprolol ou le bisoprolol, ne sont pas associés à une augmentation du taux d'hospitalisation pour exacerbation de MPOC⁹. Dans cette optique, la société américaine d'insuffisance cardiaque recom-

« De la perspective cardiaque, les effets de l'insuffisance cardiaque sur la fonction pulmonaire sont également non négligeables. »

autres à l'évaluation de la fonction cardiaque ainsi que l'évaluation non invasive des pressions de remplissage gauche par l'échocardiographie, technique qui est maintenant facilement accessible et dont l'usage est maintenant très répandu. Également, le dosage sérique de peptides comme le BNP et NT-ProBnp ont gagné en popularité et se sont taillé une place comme facilitateurs diagnostiques. Le BNP est polypeptide de 32 acides aminés. Il est libéré par les cavités ventriculaires en réponse à une surcharge de volume et/ou de pression. Il agit donc comme marqueur indirect de pression de remplissage ventriculaire. Une valeur de plus de 500 pg/ml chez un patient connu porteur de MPOC se présentant pour une détérioration respiratoire indiquera une composante fort probable d'insuffisance cardiaque sous-jacente, même si il n'était pas diagnostiqué préalablement. Une valeur supérieure à 500 pg/ml ne saura pas faire la différence entre une cause cardiaque ou pulmonaire de la détérioration respiratoire, mais mandatera l'institution ou la majoration d'une thérapie anti-défaillance en plus de la thérapie pour la MPOC. À l'inverse, une valeur inférieure à 100 pg/ml élimine raisonnablement l'insuffisance cardiaque comme cause de détérioration clinique². En effet, l'ensemble des essais cliniques étudiant le BNP rapportent des sensibilités de plus de 90 % avec une valeur prédictive négative d'au moins 96 %, rendant ce test très utile pour éliminer le diagnostic insuffisance cardiaque⁴. Cet outil doit par contre se joindre à une évaluation clinique méticuleuse et étoffera la décision dans les cas où l'étiologie de la dyspnée demeure incertaine



Tableau 1

mande l'utilisation de bêtabloqueurs chez tous les patients insuffisants cardiaques porteurs d'une MPOC¹⁰. Bien entendu, lorsque la MPOC est bronchospastique et non contrôlée, l'utilisation des bêtabloqueurs demeure proscrite.

Quelques mots sur la dysfonction ventriculaire droite sévère secondaire à l'hypertension pulmonaire causée par la MPOC hypoxémique, communément appelée Cor Pulmonale. Le tableau d'insuffisance cardiaque droite s'exprimera principalement par des œdèmes périphériques, de l'ascite et de la congestion hépatique, mais souvent le ventricule droit souffrira sans que des signes cliniques francs soient facilement mis en évidence. La thérapie sera plutôt orientée vers l'amélioration des symptômes. La cessation tabagique est mandatoriale et la prescription d'oxygénothérapie (saturation inférieure à 88 % ou PaO₂ inférieure à 55 mm Hg au repos à l'air ambiant) peut être faite après évaluation et recommandation par la pneumologie. Par ailleurs, le traitement symptomatique se compose principalement de diurétiques pour contrôler les œdèmes. La thérapie standard à base d'IECA/ARA, digoxine, est souvent utilisée en défaillance cardiaque droite, mais il n'existe pas de données probantes convaincantes quant à leurs bénéfices réels sur la mortalité ou la morbidité. La réduction de la pression pulmonaire avec l'utilisation de bloqueurs calciques (diltiazem, nifédipine) à haute dose, des prostaglandines, des inhibiteurs de la phosphodiesterase ou des antagonistes de l'endothéline s'est avérée décevante dans la MPOC et certains auteurs soutiennent qu'une vasodilatation pulmonaire pharmacologique pourrait même mener à une détérioration du mismatch ventilation-perfusion déjà présent. Dans des cas très rares, la transplantation cœur-poumon peut être envisagée pour des cas hautement sélectionnés chez qui la thérapie médicale et un échec.

POINTS À RETENIR

- Une valeur sérique de BNP inférieure à 100 pg/ml chez un patient MPOC se présentant pour une décompensation respiratoire milite fortement contre un diagnostic d'insuffisance cardiaque.
- Une valeur supérieure à 500 pg/ml appuie le diagnostic d'insuffisance cardiaque si le patient n'est pas déjà connu défaillant chronique et s'il n'est pas insuffisant rénal.
- Les bêta bloqueurs sont sécuritaires en insuffisance cardiaque chez les patients MPOC et devraient être prescrits plus souvent pour cette indication, à moins d'une maladie bronchospastique sévère non contrôlée.
- Le traitement de l'insuffisance cardiaque droite en MPOC hypoxémique sévère (Cor Pulmonale) passe par la cessation tabagique, l'oxygénothérapie et les diurétiques pour contrôler les œdèmes.

CONCLUSION

En résumé, l'identification exacte de l'étiologie d'une décompensation respiratoire en soins aigus demeure difficile sur une base clinique isolée. Ceci est entre autres dû au fait que les interactions entre les systèmes pulmonaire et cardiaque sont multiples et complexes et se chevauchent souvent lors de la présentation clinique initiale. Plus récemment, des outils para-cliniques comme le BNP sérique ont permis de faciliter la démarche diagnostique et l'orientation thérapeutique de la décompensation respiratoire en soins aigus. Par ailleurs, le patient MPOC porteur d'une dysfonction ventriculaire gauche devrait recevoir une thérapie pharmacologique complète, incluant un bêtabloqueur, puisque les données d'innocuité et sécurité appuient cette démarche. Finalement, la pharmacothérapie du Cor Pulmonale chez la MPOC passe par l'oxygénothérapie et les diurétiques pour contrôler les œdèmes et la surcharge droite (voir **Tableau 1**). ■

« L'identification exacte de l'étiologie d'une décompensation respiratoire en soins aigus demeure difficile sur une base clinique isolée. Ceci est entre autres dû au fait que les interactions entre les systèmes pulmonaire et cardiaque sont multiples et complexes et se chevauchent souvent lors de la présentation clinique initiale. »

1. Bellotti P, Badano LP, Acquarone N, et al. Specialty-related differences in the epidemiology, clinical profile, management and outcome of patients hospitalized for heart failure; the OSCUR study. *Outcome dello Scompenso Cardiaco in relazione all'Utilizzo delle Risorse. European heart journal* 2001;22(7):596-604.
2. Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2007;49(2):171-80.
3. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003;107(11):1514-9.
4. Hobbs RE. Using BNP to diagnose, manage, and treat heart failure. *Cleveland Clinic journal of medicine* 2003;70(4):333-6.
5. Egred M, Shaw S, Mohammad B, Waitt P, Rodrigues E. Under-use of beta-blockers in patients with ischaemic heart disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *Qjm* 2005;98(7):493-7.
6. Popio KA, Jackson DH, Jr., Utell MJ, Swinburne AJ, Hyde RW. Inhalation challenge with carbachol and isoproterenol to predict bronchospastic response to propranolol in COPD. *Chest* 1983;83(2):175-9.
7. George RB, Manocha K, Burford JG, Conrad SA, Kinasewitz GT. Effects of labetalol in hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1983;83(3):457-60.
8. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2005(4):CD003566.
9. Barnett MJ, Milavetz G, Kaboli PJ. Beta-Blocker therapy in veterans with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacotherapy* 2005;25(11):1550-9.
10. Failure TAsOH. Executive summary: HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *Journal of cardiac failure* 2006;12(1):10-38.





Denis Durand,
associé principal chez
Jarislowsky Fraser Itée

« Le marché canadien est beaucoup plus sain et moins vulnérable à une chute importante de la valeur des résidences. »

« La situation budgétaire du gouvernement canadien est également plus solide que celle des États-Unis. Notre gouvernement a réalisé un surplus budgétaire au cours des huit dernières années, ce qui est tout le contraire pour le gouvernement américain. »

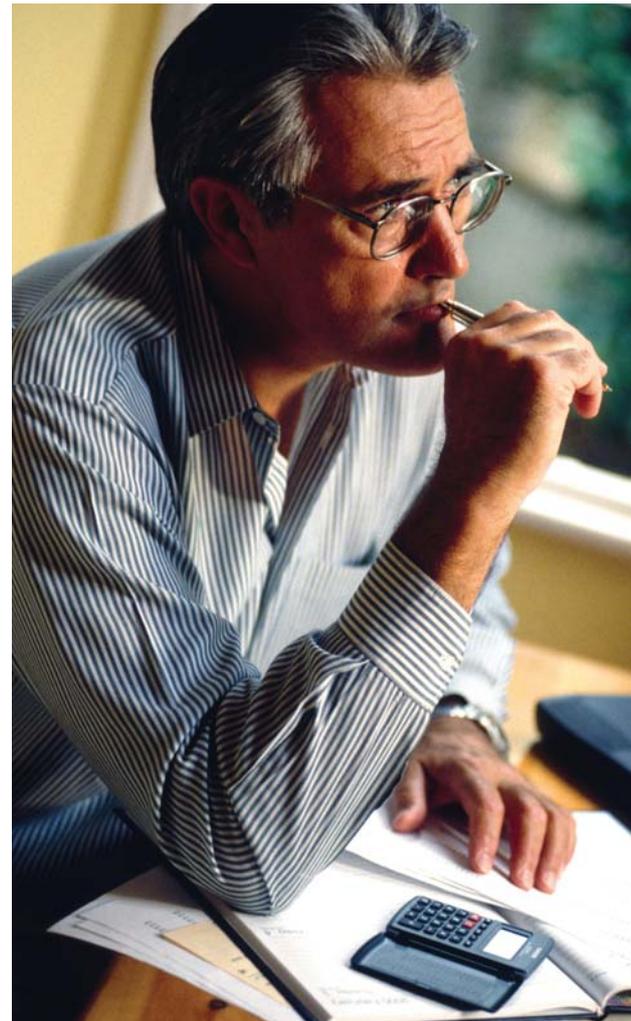
EST-CE QUE LA CRISE SUR WALL STREET PEUT ÊTRE UN DÉSASTRE POUR VOTRE RETRAITE?

EST-CE QUE LA CRISE SUR WALL STREET PEUT ÊTRE UN DÉSASTRE POUR VOTRE RETRAITE?

La plupart des profanes des marchés financiers se demandent avec une inquiétude justifiée si la déconfiture récente des grandes sociétés de courtage de Wall Street, telles Bear Stearns et Lehman Brothers, les prises de contrôle de Merrill Lynch, Wachovia Bank, Morgan Stanley, Fannie Mae et Freddie Mac, de même que la faillite de Washington Mutual et plusieurs autres, signifie que les actifs longuement et durement accumulés dans leur régime de retraite sont menacés d'extinction au cours de cette grave crise de crédit qui sévit chez nos voisins du sud. Avant de déduire que les investisseurs canadiens seront sujets à la disparition complète de leurs épargnes, il faut premièrement identifier les origines de la crise aux États-Unis.

Au cours des dernières années, et particulièrement depuis la deuxième moitié de 2004, les consommateurs américains ont été encouragés par l'exercice d'une politique monétaire très relaxe à s'endetter fortement pour acheter des biens de luxe, en changeant de résidence ou de véhicule automobile. Les institutions financières ont généré de plus en plus de prêts à des fins de consommation en empruntant contre la valeur des résidences qui augmentait sans cesse. Alléchés par les commissions juteuses offertes par les institutions, les agents, de même que les cadres de ces banques et de ces sociétés de prêts, ont délaissé la prudence et constitué des prêts hypothécaires à risque (*subprime mortgages*), lesquels ont finalement totalisé 22 % du total des prêts hypothécaires. Ces institutions ont par la suite revendu ces prêts sous différentes formes de titres telles qu'obligations, papier commercial (PCAA), etc. Des banques ont même emprunté à l'excès pour acheter ces titres.

Le surcroît d'endettement a tôt fait d'entraîner la mise sur le marché de plusieurs résidences et la baisse des prix a provoqué une cascade d'appels de fonds lorsque la valeur sur le marché des résidences était inférieure à la valeur de leur prêt



hypothécaire. Tous ces fonds qui détenaient des produits dérivés adossés à des prêts hypothécaires, des soldes de cartes de crédit et des soldes locations d'automobiles ont dû subir des dépréciations énormes d'actifs qui réduisaient immédiatement leur valeur sur le marché.

QU'EN EST-IL DE LA SITUATION CANADIENNE?

Premièrement, le marché canadien du prêt hypothécaire comprenait moins de 4 % prêts à risque

et, contrairement à la situation américaine, il est beaucoup plus difficile de remettre les clés d'une propriété à une institution financière. Donc, le marché canadien est beaucoup plus sain et moins vulnérable à une chute importante de la valeur des résidences. De plus, nos banques, en vertu de la réglementation canadienne, ne prêtent que de 20 à 22 fois leur capital, contrairement aux banques américaines dont le ratio est en moyenne de 32 fois leur capital, ou à certaines banques européennes, dont le ratio atteint parfois 40 fois leur capital. Nos banques sont donc mieux capitalisées.

La situation budgétaire du gouvernement canadien est également plus solide que celle des États-Unis. Notre gouvernement a réalisé un surplus budgétaire au cours des huit dernières années, ce qui est tout le contraire pour le gouvernement américain. De plus, la Banque du Canada a encore la possibilité d'abaisser les taux d'intérêt, alors que la même opération encouragerait l'inflation aux États-Unis, puisque les taux y sont déjà très inférieurs au taux d'inflation.

QUE FAIRE, FACE À LA DÉCONFITURE DES MARCHÉS BOURSIERS?

Les marchés boursiers nord-américains ont déjà régressé de plus de 26 % par rapport à leur sommet des 12 derniers mois. Selon les statistiques, la correction moyenne des marchés est normalement de 15 à 20 %. Ainsi, la correction actuelle est supérieure à la moyenne. Il est donc probable que les marchés ont déjà anticipé la majeure partie de l'impact d'un ralentissement plus prononcé de l'économie en Amérique. Le marché américain doit surtout sa régression à l'effondrement de son secteur financier, alors que le marché canadien voit ses indices faiblir en raison de la désaffectation des investisseurs envers les ressources et ses sociétés exploitantes. En effet, il semble évident que si la crise du crédit et de la liquidité aux États-Unis limite les dépenses des consommateurs et des entreprises, la croissance économique en pâtira. La demande pour les ressources diminuera de la part des pays occidentaux, tout comme celle provenant des pays en émergence qui comptaient sur la demande américaine. C'est ce qui affecte le plus le marché boursier canadien puisque 50 % de l'indice du TSX est constitué de titres appartenant aux secteurs des ressources, tels les secteurs aurifères, métallurgiques et énergétiques.

GÉRER SON PORTEFEUILLE DANS UN ENVIRONNEMENT DIFFICILE

Un portefeuille de caisse de retraite ou régime d'épargne-retraite doit toujours être géré en gardant un horizon de moyen et long termes. Ainsi, s'il est composé, par exemple, de 40 % de titres

à revenu fixe, tels que les obligations de grande qualité, et de 60 % d'actions de grandes sociétés provenant en majeure partie de secteurs non cycliques et plus stables, la baisse de la valeur au cours des derniers mois ne devrait pas dépasser 11 %. Comme le marché des actions procure en général à long terme un rendement supérieur de 5 % au marché des obligations, la reprise éventuelle des marchés boursiers devrait permettre de récupérer la baisse de valeur au cours des prochaines années et maintenir un rendement composé d'au moins 7,0 à 7,5 % à long terme. Les stratégies à adopter en des périodes difficiles sont les suivantes :

- **Surtout, ne pas paniquer et tout vendre**
- **Profiter de l'occasion pour se débarrasser des titres de piètre qualité et qui ne pourront récupérer à court terme et les remplacer par des titres de plus grande qualité à des prix maintenant très abordables**
- **Ajouter plus de fonds pour tirer parti des opportunités qui vont se présenter, mais investir progressivement sans se précipiter**

La récession s'approfondira aux États-Unis et s'étendra au Canada. Elle risque de durer un peu plus longtemps que ce qui avait été escompté. Cependant, les marchés boursiers ne sont pas l'économie et ceux-ci anticipent souvent les mouvements de l'économie six, neuf et même 12 mois d'avance. Il faut donc être à l'affût bien avant que la reprise économique ne se matérialise. La patience et la raison seront de bons conseillers en ces temps de turbulences. ■

« Un portefeuille de caisse de retraite ou régime d'épargne-retraite doit toujours être géré en gardant un horizon de moyen et long termes. »

« La récession s'approfondira aux États-Unis et s'étendra au Canada. Elle risque de durer un peu plus longtemps que ce qui avait été escompté. »

JARISLOWSKY FRASER LIMITÉE
CONSEILLERS EN PLACEMENTS

Denis Durand, associé principal

1010 Sherbrooke Ouest
Montréal, Québec
H3A 2R7

Tél. : **514-842-2727**
Télé. : **514-842-1882**
ddurand@jfl.ca



Andreas Heberlein,
CEO Balsavour Canada Inc.

MYSTÉRIEUSES OLIVES

DÉCIDÉMENT, LES OLIVES, MAIS SURTOUT L'HUILE D'OLIVE QU'ON EN EXTRAIT, N'ARRÊTENT PAS DE FAIRE PARLER D'ELLES! FAMEUSES PIERRES ANGULAIRES DU RÉGIME MÉDITERRANÉEN (OU RÉGIME CRÉTOIS), LES OLIVES CONTIENNENT UNE HUILE AUX QUALITÉS NUTRITIONNELLES RECONNUES, ET CELA EN RAISON DE LA NATURE MÊME DES GRAISSES QU'ELLES CONTIENNENT; CES GRAISSES SONT DITES « MONO-INSATURÉES ». CE TYPE DE LIPIDES A UN IMPACT MODÉRÉ SUR LE CHOLESTÉROL, MAIS IL JOUE UN RÔLE GÉNÉRAL DANS LA PROTECTION DES MALADIES CARDIO-VASCULAIRES.

Mais l'huile d'olive contient d'autres éléments santé : les polyphénols. Ces composés appartiennent à la famille des antioxydants et permettent de lutter contre les radicaux libres aux effets néfastes sur la santé : agressions des cellules, modification de l'ADN, oxydation du cholestérol.

L'état actuel de la recherche médicale et nutritionnelle indique que l'huile d'olive contiendrait plus d'une vingtaine de polyphénols. Seulement deux d'entre eux sont réellement absorbés par l'organisme : l'hydroxytyrosol et le tyrosol.

Une vaste étude menée en Europe (EUROLIVE) a notamment prouvé leurs effets sur l'organisme humain et a démontré que la consommation d'une huile d'olive riche en polyphénols permettrait d'augmenter significativement le bon cholestérol (HDL) et de baisser le mauvais (LDL). De ce fait, la consommation d'olives et d'huile d'olive produit un impact favorable sur les facteurs de risques cardiovasculaires. La quantité de polyphénols varie en fonction de l'origine des olives, des saisons, des conditions climatiques et de la variété d'olives.

L'HUILE D'OLIVE CONTRE LE CANCER DU SEIN

Des scientifiques américains viennent d'ajouter à la longue liste de ses vertus déjà bien documentées : la protection contre le cancer du sein. Selon les dernières recherches, ce corps gras permettrait de diminuer l'expression d'un gène impliqué dans la transformation de cellules normales en cellules tumorales. Ce gène serait présent chez 20 % à 30 % des patientes souffrant d'un cancer du sein. La consommation d'olives et d'huiles d'olive permettrait également d'améliorer de façon significative le traitement par Herceptin, un anticorps monoclonal utilisé de façon expérimentale, pour le moment, contre les cellules cancéreuses.

D'OÙ VIENNENT LES OLIVES ?

Une légende grecque prétend que l'olivier est le résultat d'une altercation entre Athéna et Poséidon ! Pour régler un différend et départager les dieux qui se disputaient une ville, Zeus exigea d'eux que chacun fasse un don à l'humanité, le don jugé le plus utile consacrant le vainqueur. Poséidon brandit alors son trident et créa un cheval magnifique capable de



belliqueuses prouesses jusque sur les champs de bataille. Athéna toucha alors un carré de terre et il en jaillit un arbre doté d'une vie éternelle et permettant de nourrir les populations et de soigner les maladies. L'OLIVIER (c'est ainsi qu'Athéna nomma son arbre) fut estimé « le don le plus utile pour l'humanité ». Athéna gagna ainsi son différend contre Poséidon et obtint tout pouvoir sur la ville qui porte toujours son nom : « Athènes ».

Même si l'olivier symbolise la longévité et peut vivre très vieux, c'est un arbre qui demande beaucoup de soins: il doit être greffé, élagué, tuteuré, protégé. Avec toutes ses variétés cultivées ou provenant de clones, il présente des formes très diverses selon l'espèce et la région.

Arbre immortel selon Sophocle, l'olivier au tronc nouveau peut avoir un diamètre impressionnant, surtout lorsqu'on sait qu'il peut vivre plusieurs cen-

« Une vaste étude menée en Europe (EUROLIVE) a notamment prouvé leurs effets sur l'organisme humain et a démontré que la consommation d'une huile d'olive riche en polyphénols permettrait d'augmenter significativement le bon cholestérol (HDL) et de baisser le mauvais (LDL). »

taines d'années, voire mille ans. Ses feuilles longues, persistantes et lisses et lancéolées sont d'un vert sombre et vernissé au-dessus, argenté en dessous. Au printemps, des grappes de minuscules fleurs blanches apparaissent et donnent naissance à des fruits : les olives.

L'olive est une drupe (fruit avec un noyau) globuleuse, oblongue, à peau lisse et verte qui noircit à maturité qui contient un principe amer, l'oleuropéine, une faible teneur en sucres (2,6 à 6 %), contrairement aux autres drupes qui atteignent 12 % ou plus, et une forte teneur en huile (12 à 30 %), selon l'époque et la variété.

RÉCOLTE

L'olivaison se fait seulement dans les premiers mois de l'hiver alors qu'on commence à récolter. Dès que les olives vertes sont mûres, on les cueille en secouant les rameaux d'oliviers avec de longues perches flexibles. Les olives noires sont ramassées entre novembre et janvier. Ce sont ces dernières qui seront pressées à froid pour obtenir l'huile tant recherchée.

Des gravures du XVII^e siècle démontrent que les techniques de récolte n'ont pas changé et qu'on refait encore les mêmes gestes séculaires, même si la mécanisation a commencé à envahir les plantations.

L'olive est fragile et demande à être manipulée avec soin. Elle possède un goût horrible au moment de sa cueillette dû à l'oleuropéine, et l'olive doit subir un traitement. Au temps des Romains, cette substance était appelée Amurca; on s'en servait comme herbicide dans les jardins pour tuer les mauvaises herbes.

Certaines olives constituent des exceptions. Au fur et à mesure que la maturité avance, elles se transforment en fruits doux sur l'arbre lui-même, à la suite, dans la plupart des cas, de la fermentation. Un cas connu est celui de la variété Thrubolea en Grèce. L'oleuropéine de l'olive doit être éliminée à cause de son goût amer très prononcé, bien que celle-ci ne soit pas nuisible pour la santé. Les fruits sont généralement soumis à des traitements avec de l'hydroxyde de soude ou de potasse, de la saumure ou à des lavages successifs selon les systèmes ou les habitudes locales.

L'utilisation de l'olive pour la table est fonction de sa taille et constitue un facteur important de présentation. Les olives moyennes pèsent entre 3 et 5 g et les grandes plus de 5 g. Le noyau doit se séparer facilement et le rapport entre le poids de la pulpe et du noyau de 5 à 1 est acceptable, la valeur commerciale s'améliorant en fonction de l'augmentation de ce rapport. L'épiderme de l'olive doit être fin, élastique et résistant aux coups et à l'action des alcalins et de la saumure. La forte teneur en sucres de la pulpe est favorable; une limite inférieure à 4 % est admise, surtout dans les olives sou-

mises à fermentation. Il est souhaitable que la teneur en huile soit la plus basse possible car elle nuit souvent à la conservation du produit et à la consistance du fruit élaboré. Ce n'est que pour certains types d'olives noires qu'une teneur en huile moyenne ou élevée peut être acceptable. Il existe plus de cent variétés d'oliviers et autant d'olives. Toutefois, une quinzaine seulement ferait l'objet de culture présentement en France. Chaque espèce porte des fruits et le choix dépend de la production finale souhaitée : huile ou les olives de table.



Balsavour[®]
CANADA INC.

Cette société est née de rencontres de professionnels, connaissant parfaitement l'univers de l'agroalimentaire, ces hommes et ces femmes ont décidé de mettre en commun leurs compétences au service de la qualité totale.

LES PRODUITS QUE LES AUTRES N'ONT PAS, BALSAVOUR LES A !

Charcuterie, épicerie, poissonnerie, boulangerie et produits biologique.

378 Mc Arthur, Ville Saint-Laurent,
Québec, Canada H4T 1X8

Tél.: 514-737-2929 Téléc.: 514-737-5069
www.balsavour.com

« La consommation d'olives et d'huile d'olive produit un impact favorable sur les facteurs de risques cardiovasculaires. La quantité de polyphénols varie en fonction de l'origine des olives, des saisons, des conditions climatiques et de la variété d'olives. »

OLIVES VERTES

Obtenues à partir de fruits recueillis pendant le cycle de mûrissement, avant la véraison et lorsqu'elles atteignent une taille normale, les olives sont généralement cueillies une à une à la main, au moment où se produit un léger changement de coloration d'un vert feuille à un vert légèrement jaunâtre, et la pulpe commence à changer de consistance, mais avant son ramollissement. La véraison de l'olive ne doit pas avoir commencé. Des essais de cueillette d'olives de table ont été réalisés, dans certains cas avec des moyens mécaniques, mais en raison du taux élevé de fruits présentant des meurtrissures, il est nécessaire de procéder à pied d'arbre à l'immersion des fruits dans une solution alcaline diluée. Les olives fraîchement cueillies, si possible le jour même, sont acheminées vers l'usine pour être traitées. Les principaux systèmes de traitement des olives vertes sont les suivants : avec fermentation (style espagnol) et sans fermentation (style picholine et style américain).

DE STYLE ESPAGNOL OU SÉVILLAN

Les olives sont traitées avec une solution diluée de lessive (hydroxyde de soude) pour éliminer et transformer l'oleuropéine et les sucres, former des acides organiques qui favorisent la fermentation postérieure et augmenter la perméabilité du fruit. Les concentrations de lessive varient entre 2 % et 4 % en fonction du degré de maturité des olives, de la température, de la variété et de la qualité de l'eau. On réalise le traitement dans des récipients à capacité variable, afin que la solution couvre parfaitement les fruits qui resteront dans cet état jusqu'à ce que la lessive pénètre jusqu'au 2/3 de la pulpe. On remplace alors la lessive par de l'eau qui entraîne les résidus encore présent. Cette opération est répétée plusieurs fois. Les lavages prolongés éliminent bien les particules de soude mais également les sucres solubles nécessaires à la fermentation postérieure.

La fermentation se produit dans des récipients appropriés, les olives étant recouvertes de saumure. Traditionnellement, on utilisait des fûts en bois. Aujourd'hui on utilise des grands récipients ayant une surface interne inaltérable. La saumure provoque la sortie du jus cellulaire des fruits et il se forme un bouillon de culture adéquat pour la fermentation. On commence par des concentrations de 9 à 10 %, qui sont rapidement ramenées à 5 %, à cause de la forte teneur en eau interchangeable de l'olive. Puis on assiste au lavage, à différents traitements et une dernière saumure avant la mise en conserve.



LES OLIVES MÛRES

Elles sont obtenues à partir de fruits cueillis au moment de leur presque totale maturité, une fois acquise la couleur propre à chaque variété et la teneur en huile correspondante. Les traitements appliqués aux différentes catégories d'olives sont extrêmement nombreux. Nous ne détaillerons que les plus utilisés commercialement.

LES OLIVES NOIRES EN SAUMURE

Il s'agit d'une préparation typique, en Grèce avec la variété Conservolea qui nous donne 200 fruits par kilo, et en Turquie avec la variété Gemlik. La cueillette se fait en état de maturité, mais avant le surmûrissement et la formation de rides à cause des gelées. Ces olives doivent être transportées à l'usine le plus rapidement possible, où elles sont triées, puis lavées et plongées dans un bain de saumure de 8 % à 10 %. L'industrie emploie des cuves de grandes dimensions, de 10 à 20 t, alors que les artisans utilisent encore des cuves en bois. Au début de la fermentation, on évite le contact des olives et de l'air, pour bien fermer ensuite les cuves qui deviennent étanches. Avec la saumure on stimule l'action microbienne pour la fermentation et on réduit l'amertume de l'europeïne. La saumure descend à 2,5 %, d'où la nécessité d'augmenter la concentration jusqu'à 8 %, voire même 10 %. L'homogénéisation s'obtient grâce à l'action d'une pompe qui active la circulation. Quand l'amertume a suffisamment diminué, ce qui est très variable, les fruits peuvent être commercialisés. La couleur a perdu son intensité pendant le processus, ce qui se corrige en les agents aérants pendant deux ou trois jours. On les traite parfois au gluconate de fer à 0,1 %



pour les noircir plus intensément. Enfin les olives sont triées et conditionnées dans des barils ou des boîtes vernies à l'intérieur, et remplies de saumure fraîche à 8 %. Elles sont bien acceptées sur le marché à cause de leur goût légèrement amer et leur arôme. On les conditionne également avec du vinaigre (25 % du volume de la saumure) et un traitement thermique. On y joute quelques grammes d'huile à chaque boîte pour former une couche superficielle. Cette préparation est typique des olives grecques Kalamata, de tailles moyennes et formes allongées qu'on incise latéralement pour les placer dans les boîtes en fer blanc.

OLIVES NOIRES AU SEL SEC

Également d'origine grecque, elles sont préparées avec des olives de la variété Megaritiki, avec des fruits trop mûrs. Lavées avec énergie, elles sont placées dans des paniers, avec des couches alternées de sel sec à raison de 15 % du poids des olives. Le produit est peu amer, salé, présente un aspect de raisin sec et est destiné au marché local.

OLIVES ASSAISONNÉES

Il nous faut également citer les nombreuses préparations de types d'olives de table dans les différentes régions oléicoles, comme celles traitées uniquement à l'eau pour les desameriser, le fruit ayant été écrasé

ou tailladé à l'avance, ce qui facilite le lavage. Ils sont souvent consommés après avoir été aromatisés avec des herbes, des morceaux d'orange, de citron, d'ail, de paprika, de marjolaine, etc.

OLIVES FARCIES

Ce sont des olives vertes dénoyautées dont la cavité a été remplie d'un morceau de poivron rouge doux.

INCONTOURNABLES OLIVES

En Amérique comme en Europe, la consommation d'huile d'olive est deux fois plus importante dans l'assaisonnement et trois fois plus utilisée dans la cuisson qu'il y a 10 ans. Les Français plébiscitent l'huile d'olive et l'associent au « paradoxe français » dans le combat contre l'obésité. En un mot comme en cent, les séculaires olives se sont taillé une place de choix dans notre alimentation; elles se déclinent presque à l'infini dans une variété de parfums et de saveurs provençales de thym, de romarin, d'origan, de basilic, d'ail, de citron ou d'orange pour le plus grand bonheur de nos yeux et de nos sens. Par leur diversité, elles nous incitent, en quelque sorte, à affiner notre goût et à reconnaître les différents parfums; elles contribuent à éduquer notre palais et à faire en sorte que notre palais mieux éduqué se contente plus aisément... ■

« Des scientifiques américains viennent d'ajouter à la longue liste de ses vertus déjà bien documentées : la protection contre le cancer du sein. Selon les dernières recherches, ce corps gras permettrait de diminuer l'expression d'un gène impliqué dans la transformation de cellules normales en cellules tumorales. »

UN MAGAZINE À DÉCOUVRIR!

Le magazine **Vins & Vignobles** se veut un outil de référence autant pour les amateurs éclairés que pour les débutants qui veulent être bien informés en matière de vins et de spiritueux. Le magazine se démarque par la diversification de ses chroniques. On y retrouve des articles écrits par des collaborateurs réputés pour leur professionnalisme. De plus, sous la chronique Coup de coeur, vous y découvrirez une sélection d'environ 150 vins parmi les nouveaux arrivages qui sont dégustés et évalués par nos experts.



ABONNEZ-VOUS ET ÉCONOMISEZ 20 % DU PRIX RÉGULIER

Oui, facturez-moi le magazine Vins & Vignobles pour une période de 12 numéros (2 ans) au prix de : 3.96\$ ch. = 47.52\$ + T.P.S. 2.38\$ + T.V.Q. 3.74\$ = **Total 53.64\$** L'économie est basée sur le prix de détail suggéré de 4,95\$.

Nom: _____ Prénom: _____

Adresse: _____ App.: _____

Ville: _____ Prov.: _____

Code postal: _____ Tél.: _____

Postez votre coupon au : 132, De La Rocque, St-Hilaire, Qc, J3H 4C6, ou composez sans frais le 1-800-561-2215, ou rendez vous sur le site web : www.vinsetvignobles.com



« L'Indonésie se spécialise depuis une décennie dans le tourisme équitable et écologique, mettant ainsi à l'honneur ses beautés naturelles et ses sentiers afin de séduire les plus épicuriens des écolos. »

LA RÉPUBLIQUE D'INDONÉSIE PRÉSENTE SON ÎLE DES DIEUX : **BALI**

PLUS POPULAIRE AUPRÈS DES ARCHÉOLOGUES DEPUIS QUELQUES DÉCENNIES EN RAISON DES NOMBREUX FOSSILES QUI Y ONT ÉTÉ DÉCOUVERTS, L'INDONÉSIE EST ÉGALEMENT DEVENUE, PEU À PEU, UNE DESTINATION VACANCES DE CHOIX. AMATEURS DE NATURE, DE RANDONNÉES OU DE CROISIÈRES, LA RÉGION INDONÉSIE COMBLE LES ATTENTES DE TOUS TYPES DE VOYAGEURS, DES NOVICES AUX PLUS EXPÉRIMENTÉS. COMPOSÉ DE PLUS DE 13 600 ÎLES, L'ARCHIPEL INDONÉSIE EST L'UN DES PLUS VASTES AU MONDE ET COMPTE CERTAINEMENT PARMIS LES PLUS SPECTACULAIRES. VUE DES EAUX OU DU HAUT DE SES SOMMETS VERTIGINEUX, L'INDONÉSIE CONSTITUE UN RÉEL DÉPAYSEMENT ET UNE RÉGION À PRIVILÉGIER POUR LES AMATEURS DE PAYSAGES PARADISIAQUES.

Par : Marie-Pierre Gazaille



TREKKING ET RANDONNÉES À L'HONNEUR

Le paysage et les reliefs accidentés et montagneux du territoire indonésien font de ce pays une destination tout indiquée pour les aventuriers désireux de découvrir et de tenter un dépaysement total. De plus en plus populaire, la randonnée en montagne de longue durée (aussi appelée *trekking*) permet aux sportifs dans l'âme un contact tout particulier avec cette région qui cache ses plus beaux bijoux en hauteur. En plus de ses randonnées superbes, l'Indonésie se spécialise depuis une décennie dans le tourisme équitable et écologique, mettant ainsi à l'honneur ses beautés naturelles et ses sentiers afin de séduire les plus épicuriens des écolos.

Situé sur l'île de Bali, au Sud de l'archipel indonésien, le Mont Agung culmine à plus de 3000 m et offre une vue impressionnante sur l'ensemble de Bali ainsi que sur les îles environnantes. Nécessitant une certaine expérience des randonnées en terrain montagneux, l'ascension du Mont Agung comprend généralement la traversée d'une dense zone

de végétation et se termine par l'atteinte d'une arête glacière située au sommet de la montagne.

Du côté de l'île de Lombok, on retrouve également des reliefs forts attrayants, dont le Gunung Rinjani, le quatrième plus haut sommet de l'Indonésie. Son terrain fortement accidenté, ainsi que ses 3726 m de hauteur en font un sommet difficilement atteignable, et la supervision d'un guide est fortement recommandée pour cette excursion qui nécessite environ trois jours. Cet exigeant périple est également un des seuls à offrir aux marcheurs une vue sur la caldeira de Lombok, vaste dépression à fond plat qui se situe au sommet de certains grands édifices volcaniques.

Si l'Indonésie regorge de randonnées qui impressionnent, c'est probablement l'île de Java qui offre aux voyageurs les paysages les plus complets. Haut de 2392 m, le mont Bromo allie forêts alpestres, grottes et cavernes, de mêmes qu'une pléiade de chutes impressionnantes et des lacs gelés en permanence. Autre avantage de cette ascension : le grand nombre de parcours disponibles, avec ou sans guide, qui rend cette excursion accessible à tous, habitués ou débutants. Son sommet permet également l'observation des nombreux cônes volcaniques qui entourent les montagnes du Tengger. Point à ne pas négliger, ces dernières présentent aussi différents circuits moins abrupts qui permettront aux adeptes des balades plus tranquilles d'y trouver leur compte. Pour les plus téméraires, l'ascension du Gunung Semeru (plus haut sommet de l'île Java) peut être effectuée en trois jours et constitue un réel dépaysement au milieu de la faune et des reliefs accidentés.

Au centre de l'île, on retrouve aussi le Kawa Ijen, qui demeure à ce jour le volcan le plus actif de toute l'Indonésie. Facile d'accès, le plateau volcanique est atteignable en moins d'une heure de marche et constitue un paysage digne des plus beaux contes de fées. Suite à cette ascension, il est également intéressant de s'attarder quelque peu pour visiter le plateau volcanique de Dieng qui présente de nombreuses reliques architecturales parmi les plus anciennes de l'archipel. Villages pittoresques et temples hindous du septième siècle vous séduiront par leur charme et leur authenticité hors du commun.

Pour les amoureux de la nature à l'état sauvage, c'est l'île de Sumatra qui devient incontournable. Aménagé dans le respect le plus strict de la nature, le parc national de Bukit Barisan Selatan offre aux randonneurs la chance d'observer la faune et la flore particulièrement diversifiées de l'Indonésie. Un guide local vous aidera à faire de ce parcours une expérience grandiose et vous mènera aux plus beaux points de l'île, de la jungle aux palétuviers tropicaux denses, sans oublier la plage sauvage où vous pourrez observer en certaines périodes de l'année la ponte des œufs de tortues. À ne pas manquer, toujours sur l'île de Sumatra, l'ascension





« Les apprentis historiens et anthropologues trouveront eux aussi leur compte à Bali, notamment en effectuant une visite guidée du village pittoresque de Mengwi, particulièrement couru pour ses champs de riz qui s'étendent à perte de vue et au temple Taman Ayun. »



du volcan Sibayak, au cours de laquelle vous croirez bon nombre de sources chaudes tout indiquées pour la baignade !

Dernière suggestion de randonnée, mais non la moindre, l'île de Irian Jaya. Réservée aux habitués de *trekking* en raison de la longue durée de la randonnée, la traversée de la vallée de Baliem ondule à travers les montagnes, les jardins et les villages traditionnels. L'ascension complète donne également accès à un lac situé à plus de 3000 m d'altitude entouré de marais denses et de végétation pour le moins spectaculaire; ce même sommet permet également la contemplation du mont Trikora, second plus haut sommet de l'île.

LA RÉPUBLIQUE D'INDONÉSIE VUE DES EAUX...

Parce que les beautés naturelles de l'archipel indonésien sont vastes et nombreuses, la croisière constitue le moyen tout indiqué pour une vue d'ensemble de ce coin du globe pour le moins paradisiaque. En voilier ou à bord d'embarcations plus imposantes, voyage privé ou en groupe, les croisières possibles sont nombreuses et sauront combler les attentes de tous les types de voyageurs.

Si la beauté des paysages terrestres de l'Indonésie surprend par son étonnante diversité, les fonds marins de la région constituent également une richesse incontournable. Le parc Komodo, situé au cœur des petites îles de la Sonde, présente quelques-uns des plus beaux sites de plongée au monde. Les amateurs de fonds sous-marins seront ravis de contempler une grande diversité de coraux et de mollusques propres à cette région du monde. Pour ajouter à l'expérience, plusieurs croisières comprennent une balade en mer qui englobe une



multitude de petites îles désertes, incluant l'observation des Dragons de Komodo, derniers volcans préhistoriques encore existants. L'île abrite aussi une faune riche (macaques, sangliers, biches et buffles sauvages) qui est facilement observable depuis les eaux à proximité des îles de l'archipel. Également au programme, des croisières aux abords de Komodo, la baignade en eaux turquoise et des paysages de savane à perte de vue.

Si certaines expéditions en mer visent à faire découvrir aux voyageurs les beautés de la faune et de la flore locale, certaines croisières permettent aussi le contact avec les indonésiens et offrent aux touristes

la chance unique de s'imprégner véritablement de la culture indonésienne. La meilleure option ? Une croisière en voilier durant plusieurs jours et ayant comme destination finale le territoire papou dont le parcours sillonne les nombreuses îles de l'Est indonésien qui sont, pour la majorité, désertes et riches en végétation.

Pour s'éloigner encore davantage des croisières traditionnelles et classiques, certaines agences de voyages proposent des croisières au cœur des îles Moluques. Groupe d'îles le plus éloigné et isolé de tout l'archipel indonésien, les Moluques regroupent en tout plus de 200 îles. En suivant le cours de la mer de Banda, les îles vous offrent un panorama rêvé sur leur nature composée de volcans entourés d'eau. Autre point d'intérêt de ces îles : la végétation qui se compose tour à tour de longues langues de terre remplies de cocotiers et d'atolls coralliens. Presque totalement inhabitées, ces îles présentent encore bon nombre de vestiges coloniaux datant de l'époque du commerce des épices, dont l'Indonésie était un centre important.

BALI, L'ÎLE DES DIEUX...

Située entre les îles de Lombok et de Java, l'île de Bali est incontestablement le joyau de l'Indonésie. Parmi les emplacements à visiter sans faute, on retrouve en tête de liste le marché traditionnel de Bali, reconnu non seulement pour ses fruits et légumes

exotiques, mais également apprécié des voyageurs pour ses épices et ses orchidées d'une grande beauté et offertes à des prix dérisoires. Pour un moment de pure détente, une halte à Singaraja et une brève baignade dans les eaux chaudes et limpides de la source. Les apprentis historiens et anthropologues trouveront eux aussi leur compte à Bali, notamment en effectuant une visite guidée du village pittoresque de Mengwi, particulièrement connu pour ses champs de riz qui s'étendent à perte de vue et au temple Taman Ayun. Cette île de l'archipel indonésien présente également l'avantage de pouvoir être visitée par un trajet en train qui sillonne ses innombrables champs de fruits et ses riches forêts. ■

« Située entre les îles de Lombok et de Java, l'île de Bali est incontestablement le joyau de l'Indonésie. »



FAIM DE SOIRÉE

Au choix : une entrée et un plat ou un plat et un dessert

Soupe à l'oignon gratinée.

Filet de hareng fumé, pommes tièdes à l'huile.

Coupelle d'escargots à la Chablisienne.

Saumon fumé maison, bagel, crème sûre

et petite salade de pommes vertes.

Céleri rémoulade. Terrine de faisan en croûte, confiture d'oignons.

Assiette de cochonnailles, œuf dur mayonnaise.

Rouelle de boudin noir et blanc aux deux pommes, fruit et terre.

Cervelle de veau poêlée au beurre fin, gingembre et citron confit.

Foie de veau persillade, vinaigre de framboise, meunière ou provençale.

Rognons de veau saisis au vin rouge, compotée d'échalotes aux raisins de Corinthe et gratin Dauphinois.

Viande du jour. Entrecôte Angus (8 onces) grillée, sauce béarnaise et julienne de pommes de terre frites.

Pasta aux fruits de mer.

Poisson du jour.

Le filet de doré poêlé amandine et son beurre au vinaigre de vin.

Le dos de saumon légèrement fumé, semi-cuit, et velouté de whisky.

Choix de desserts à la carte

CHEZ LÉVÊQUE 

JUSQU'À MINUIT • 1030, rue Laurier Ouest

www.chezleveque.ca

BANQUE NATIONALE www.bnc.ca/professionnelssante.....	2	OPTIMUM GESTION DE PLACEMENTS INC. www.optimumgestion.com.....	29
LANTHEUS <i>Imagerie médicale</i>	7	JABLOWSKI / FRASER.....	33
LABORATOIRE SUISSE www.labsuisse.com.....	17	BALSAVOUR CANADA INC. www.balsavour.com.....	35
SANOFI AVENTIS www.sanofi-aventis.ca <i>Actonel</i>	15	MAGAZINE VINS & VIGNOBLES www.vinsetvignobles.com.....	37
<i>Lantus Solo Star</i>	23 / 48-50	CHEZ LÉVÉQUE www.chezleveque.ca.....	41
<i>Sanofi Pasteur</i>	51	LE MAS DES OLIVIERS.....	42
<i>Plavix</i>	52 / 44-47	ACCU-CHEK www.accu-chek.ca.....	43
KRILEX www.krilex.com.....	25		

LE PATIENT ACCEPTE LES PETITES ANNONCES

Information :

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

REP Communication inc.
Ghislaine Brunet
Directrice des ventes
Tél. : (514) 762-1667 poste 231
gbrunet@repcom.ca

LE PATIENT

LE SEUL MAGAZINE DU MÉDECIN ET DU PHARMACIEN

À NE PAS MANQUER
DANS LE PROCHAIN NUMÉRO :
LES INFECTIONS



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



ENCORE PLUS FACILE À UTILISER ET À ENSEIGNER

LA SIMPLICITÉ DU TOUT-EN-UN DU NOUVEAU SYSTÈME ACCU-CHEK COMPACT PLUS

La surveillance régulière de la glycémie est une composante essentielle du traitement du diabète. Quotidiennement, les éducateurs certifiés en diabète ont le défi d'encourager leurs patients à se tester régulièrement, particulièrement lorsqu'ils sont actifs. Le nouveau système de surveillance de la glycémie Accu-Chek Compact Plus permet non seulement aux personnes atteintes de diabète de se tester plus facilement, mais facilite l'enseignement pour les professionnels de la santé. Il s'agit du seul système réunissant toutes les pièces : aucun étalonnage, cartouche de 17 bandelettes, autopiqueur intégré, nouveau design ergonomique et un affichage lumineux, rendant l'appareil encore plus facile d'utilisation.

FACILE À UTILISER ET À ENSEIGNER – LA BASE DU SUCCÈS D'UN TRAITEMENT

Dois-je codifier l'appareil lorsque j'utilise de nouvelles bandelettes? Ai-je oublié quelque chose pour effectuer mon test? Ai-je le temps de me tester? Grâce au nouveau système Accu-Chek Compact Plus, ces questions sont superflues.

Il s'agit du seul moniteur de glycémie tout-en-un conçu pour faire des tests d'une seule main :

- Aucun étalonnage : moins d'étape pour obtenir un résultat
- Cartouche de 17 bandelettes qui réduit les manipulations
- Autopiqueur intégré le moins douloureux¹ (détachable)
- Affichage lumineux, facile à lire grâce à son contraste élevé
- Nouveau design ergonomique : se tient confortablement dans la main
- Mémoire accrue à 500 résultats

Roche Diabetes Care a ouvert la voie dans le domaine des systèmes du contrôle de la glycémie et occupe une position de leader à l'échelle mondiale au chapitre des soins de santé intégrés pour les personnes diabétiques. Depuis plus de 30 ans, la marque Accu-Chek s'est engagée à rendre la vie plus facile pour les personnes diabétiques et les professionnels de la santé en offrant des produits et services novateurs et en rendant la prise en charge du diabète plus facile, plus efficace et plus économique. Aujourd'hui, la marque Accu-Chek complète le cercle des soins dans la gestion du diabète en offrant à ces derniers tout ce dont ils ont besoin, allant de l'autocontrôle de la glycémie à l'administration d'insuline, en passant par la gestion de données. La gamme de produits Accu-Chek comprend des moniteurs de glycémie, des pompes, des lancettes et des systèmes de gestion de données.

Visitez le site www.accu-chek.ca



Le seul système qui réunit toutes les pièces.



ACCU-CHEK® Compact Plus

LA SIMPLICITÉ DU TOUT-EN-UN.

¹Lorsque la technologie des lancettes était comparée à d'autres produits reconnus sur le marché. Données au dossier.



Plavix
Clopidogrel 75mg



Résumé des renseignements posologiques



Critères de sélection des patients

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE : Inhibiteur de l'agrégation plaquettaire

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral (AVC) ou maladie artérielle périphérique établie : L'emploi de PLAVIX (bisulfate de clopidogrel) est indiqué dans la prévention secondaire des événements athérothrombotiques (infarctus du myocarde, AVC et décès d'origine vasculaire) chez les patients atteints d'athérosclérose attestée par un AVC, un infarctus du myocarde ou une maladie artérielle périphérique établie. **Syndrome coronarien aigu :** L'emploi de PLAVIX, associé à l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention secondaire précoce et à long terme des événements athérothrombotiques (infarctus du myocarde, accident vasculaire ischémique, décès d'origine cardio-vasculaire et/ou ischémie réfractaire) chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST (c.-à-d., angine de poitrine instable ou infarctus du myocarde sans onde Q). Ces bienfaits de PLAVIX ont été observés uniquement chez les patients qui recevaient de l'AAS en concomitance, en plus des autres traitements standards, de même que chez les patients qui faisaient l'objet d'un traitement médical ou qui avaient subi une intervention coronarienne percutanée (avec ou sans endoprothèse vasculaire) ou un pontage aortocoronarien. Chez les patients présentant un infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, l'emploi de PLAVIX a permis de réduire le taux de survenue d'un paramètre d'évaluation constitué des décès toutes causes confondues, de même que le taux de survenue des composants d'un paramètre d'évaluation combinant les décès, les récurrences d'infarctus et les AVC. **Enfants (< 18 ans) :** Aucune donnée n'est disponible.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section « **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** » des renseignements supplémentaires sur le produit. Hémorragie active telle que l'ulcère gastroduodénal ou l'hémorragie intracrânienne. Atteinte hépatique grave ou ictère cholestasique.

POPULATIONS PARTICULIÈRES

Femmes enceintes : Aucune étude adéquate et rigoureuse n'a été menée chez les femmes enceintes. Des études portant sur la reproduction ont été effectuées chez le rat et chez le lapin, à des doses pouvant atteindre 500 mg/kg/jour et 300 mg/kg/jour, respectivement. Elles n'ont révélé ni baisse de la fertilité, ni effet indésirable sur le fœtus dus au clopidogrel. Comme les études sur la reproduction chez l'animal ne permettent pas toujours de prévoir la réponse chez l'humain, PLAVIX ne devrait pas être administré à des femmes enceintes, à moins que ses bienfaits possibles ne l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Femmes qui allaitent : Les études menées chez le rat montrent que le clopidogrel et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait. On ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, le clopidogrel ne devrait pas être administré à des femmes qui allaitent. **Enfants (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité du médicament chez les sujets de moins de 18 ans n'ont pas été établies.



Renseignements relatifs à l'innocuité

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités : Comme pour d'autres antiagrégants plaquetitaires, le médecin doit s'enquérir des antécédents de saignement du patient avant de lui prescrire PLAVIX (bisulfate de clopidogrel). Le clopidogrel doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un risque accru d'hémorragie en raison d'une intervention chirurgicale ou d'un traumatisme récents ou d'un état pathologique. En raison du risque accru d'hémorragie, la prudence s'impose lors de l'administration concomitante de clopidogrel et de warfarine (voir la section « **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** »). Chez les patients ayant récemment subi un accident ischémique transitoire ou un accident vasculaire cérébral et présentant un risque élevé d'événements ischémiques récurrents, il n'a pas été démontré que l'emploi de l'AAS et de PLAVIX en association est plus efficace que le recours à PLAVIX en monothérapie, mais il a été démontré que l'association médicamenteuse augmente le risque d'hémorragie majeure (voir la section « **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** »). Si le patient doit subir une chirurgie non urgente, on doit envisager l'arrêt du traitement par PLAVIX de 5 à 7 jours avant l'intervention pour que l'effet du médicament ait le temps de disparaître. Lorsqu'une inversion rapide des effets de PLAVIX est nécessaire, une transfusion de plaquettes peut être utilisée pour contrer les effets pharmacologiques du médicament.

Appareil digestif

Lésions gastro-intestinales actives : PLAVIX (bisulfate de clopidogrel) prolonge le temps de saignement. Bien qu'il ait été associé à une plus faible fréquence de saignements gastro-intestinaux que l'AAS lors d'un essai clinique comparatif de grande envergure (CAPRIE), PLAVIX ne devrait pas être administré à des patients qui présentent des lésions ayant tendance à saigner. Lors de l'essai CURE, la fréquence des hémorragies gastro-intestinales majeures a été de 1,3 % (PLAVIX + AAS) vs 0,7 % (placebo + AAS). Chez les patients traités par PLAVIX, il convient d'utiliser avec prudence les médicaments qui peuvent provoquer des lésions gastro-intestinales.

Appareil circulatoire

Purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) : On a signalé de rares cas de purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) après l'utilisation de PLAVIX, mais cet effet peut survenir à n'importe quel moment au cours de la première année d'exposition au médicament. Quelques cas ont également été signalés après cette période. Le PTT est une maladie potentiellement mortelle, qui requiert un traitement immédiat avec plasmaphérèse. Il se caractérise par une thrombocytopénie, une anémie microangiopathique (présence de schistocytes [fragments d'érythrocytes] dans les frottis de sang périphérique), des modifications neurologiques, une dysfonction rénale et de la fièvre. **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique :** L'expérience avec le clopidogrel est limitée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée pouvant présenter une diathèse hémorragique. Comme dans tous les cas d'insuffisance hépatique, on doit surveiller étroitement la fonction hépatique et administrer PLAVIX avec prudence. Lors de l'essai CAPRIE, 344 patients étaient atteints d'insuffisance hépatique (phosphatase alcaline > 300 U/L ou ALT > 120 U/L ou AST > 75 U/L) et 168 d'entre eux ont reçu le clopidogrel pendant 18 mois en moyenne. Les effets indésirables ont été plus fréquents dans cette population que chez le reste des patients de l'essai et plus fréquents dans le groupe recevant le clopidogrel ($n = 168$) que dans le groupe recevant l'AAS ($n = 176$) (trouble hémorragique : $n = 17$ vs $n = 14$; éruption cutanée : $n = 11$ vs $n = 6$; diarrhée : $n = 8$ vs $n = 3$, respectivement).

Considérations périopératoires : Si le patient doit subir une chirurgie non urgente, on doit envisager l'arrêt du traitement par PLAVIX de 5 à 7 jours avant l'intervention pour que l'effet du médicament ait le temps de disparaître. Le clopidogrel doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un risque accru d'hémorragie en raison d'une intervention chirurgicale récente.

Fonction rénale : L'expérience thérapeutique avec le clopidogrel est limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ou modérée. Par conséquent, PLAVIX doit être utilisé avec précaution chez ces patients.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament : L'innocuité du clopidogrel a été évaluée chez plus de 42 000 patients lors d'essais cliniques, de même qu'au cours des périodes de surveillance post-commercialisation. Lors des essais CAPRIE, CURE et CLARITY, 3 études réalisées à double insu à l'échelle internationale, environ 50 % des participants avaient plus de 65 ans, et 15 % d'entre eux étaient âgés d'au moins 75 ans. Au total, 9 000 patients ont été traités pendant au moins 1 an. Dans le cadre de l'essai COMMIT, environ 58 % des patients traités par PLAVIX étaient âgés de 60 ans et plus, et parmi eux, 26 % avaient au moins 70 ans. Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 1\%$) liés à l'emploi de PLAVIX (associé ou non à de l'AAS) au cours des essais comparatifs réalisés ont été les hémorragies et les troubles hémorragiques, y compris le purpura, les éruptions cutanées, la dyspepsie, les douleurs abdominales et la diarrhée (voir la section « **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques** » des renseignements supplémentaires sur le produit). Les effets indésirables les plus graves, rarement signalés ($< 1\%$) au cours des essais comparatifs réalisés, ont été les troubles hémorragiques et les troubles de la coagulation, y compris les hémorragies gastro-intestinales, les ulcères hémorragiques et l'hémothorax. **Troubles sanguins :** Agranulocytose ou granulocytopenie, anémie aplastique, neutropénie et thrombocytopenie. **Troubles gastro-intestinaux :** Ulcère duodénal, gastrique ou gastroduodénal. **Affections de la peau :** Éruptions cutanées et éruptions bulleuses. Lors de l'essai CAPRIE, la fréquence globale d'abandon du traitement à l'étude en raison d'effets indésirables s'est révélée comparable dans les 2 groupes (PLAVIX, 11,9 % et AAS, 11,9 %). Dans l'essai CURE, l'abandon du traitement à l'étude a atteint 5,8 % chez les patients qui recevaient PLAVIX en association avec de l'AAS et 3,9 % chez ceux qui recevaient un placebo avec de l'AAS. Lors de l'essai CLARITY, la fréquence globale d'abandon du traitement à l'étude a été plus élevée chez les témoins placebo (8,6 %) que chez les patients traités par le clopidogrel (6,9 %). Par ailleurs, dans l'essai COMMIT, la fréquence globale d'abandon s'est révélée comparable dans les 2 groupes (clopidogrel, 2,4 % et placebo, 2,2 %).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu : Anticoagulants – Étant donné le risque potentiellement accru d'hémorragie, les anticoagulants devraient être utilisés avec prudence, la tolérabilité et l'innocuité d'un traitement concomitant avec le clopidogrel n'ayant pas été établies. On doit évaluer les facteurs de risque pour chaque patient avant de lui prescrire le clopidogrel. En raison du risque accru d'hémorragie, la prudence s'impose lors de l'administration concomitante de clopidogrel et de warfarine. On n'a signalé aucune interaction indésirable cliniquement significative lors des essais sur PLAVIX, au cours desquels les patients ont reçu divers médicaments en concomitance, dont l'AAS, des diurétiques, des bêtabloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), des inhibiteurs calciques, des hypolipémiants, des vasodilatateurs coronariens, des antidiabétiques (notamment de l'insuline), des thrombolytiques, de l'héparine non fractionnée et/ou de faible poids moléculaire, des inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa, des antiépileptiques et une hormonothérapie substitutive. (Cependant, voir le **tableau 5** des renseignements supplémentaires sur le produit en ce qui a trait à l'AAS et aux inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa.) Un examen des données des essais cliniques ne révèle aucun signe d'interaction entre PLAVIX et l'atorvastatine. Dans l'essai CAPRIE, la fréquence des événements hémorragiques (épistaxis surtout) était plus élevée chez les patients traités par les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et par le clopidogrel. La fréquence des hémorragies intracrâniennes était plus élevée chez les patients traités par des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et l'AAS. Il n'existe aucune raison physiopathologique ou pharmacologique connue pour expliquer ces observations. À concentration élevée *in vitro*, le clopidogrel inhibe l'isoenzyme CYP 2C9 du cytochrome P₄₅₀. Par conséquent, PLAVIX administré à la dose indiquée est peu susceptible d'interférer avec le métabolisme de médicaments comme la phénytoïne, le tamoxifène, le tolbutamide, la warfarine, le torsesmide, la fluvastatine et de nombreux anti-inflammatoires non stéroïdiens. Il n'existe aucune donnée permettant de prédire l'importance de ces interactions. La prudence est donc de rigueur lors de l'administration concomitante de PLAVIX avec ces agents. On n'a observé aucune interaction pharmacodynamique cliniquement significative lors de l'administration du clopidogrel en concomitance avec l'aténolol, la nifédipine ou une association de ces 2 agents durant les essais cliniques visant à évaluer les interactions avec ces médicaments. On a noté une légère augmentation de l'activité pharmacodynamique de PLAVIX lors de l'administration simultanée de phénobarbital; cependant, cet effet n'a pas été considéré comme cliniquement significatif. L'activité pharmacodynamique de PLAVIX n'a pas été modifiée par l'administration concomitante de cimétidine.

Elle n'a pas non plus été influencée de manière significative par l'administration simultanée d'œstrogènes. **Interactions médicament-médicament :** *Le choix des médicaments apparaissant dans le **tableau 5** des renseignements supplémentaires sur le produit est fondé sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité probable de l'interaction (soit les médicaments considérés comme étant contre-indiqués).*

Interactions médicament-aliment ou médicament-herbe médicinale : On n'a observé aucune interaction entre PLAVIX et les aliments, l'administration du médicament avec les repas ne modifiant pas la biodisponibilité du clopidogrel de façon significative. Par ailleurs, aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie. **Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire :** Il n'existe aucun effet connu.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Téléphone sans frais : 1 866 234-2345

Télécopieur sans frais : 1 866 678-6789

Par courriel : cadmp@hc-sc.gc.ca

Par la poste : Direction des produits de santé commercialisés

Pré Tunney, IA : 0701C

Ottawa (ON) K1A 0K9



Administration

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et ajustement posologique – Infarctus du myocarde, AVC ou maladie artérielle périphérique établie : La dose recommandée de PLAVIX est de 75 mg, 1 fois par jour, à long terme, avec ou sans aliments. **Syndrome coronarien aigu :** Chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST (angine de poitrine instable/infarctus du myocarde sans onde Q), le traitement par PLAVIX devrait s'amorcer avec une dose d'attaque de 300 mg et se poursuivre à long terme avec une dose de 75 mg, 1 fois par jour, en association avec de l'AAS (de 80 mg à 325 mg par jour) (voir la section « **ESSAIS CLINIQUES** » dans la monographie de produit). Chez les patients présentant un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST, la dose recommandée de PLAVIX est de 75 mg, administrée 1 fois par jour en association avec de l'AAS, avec ou sans thrombolytiques. Le traitement par PLAVIX peut comporter ou non l'administration d'une dose d'attaque (une dose de 300 mg a été utilisée dans l'essai CLARITY; voir la section « **ESSAIS CLINIQUES** » dans la monographie de produit). Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les personnes âgées ou les insuffisants rénaux. (Voir la section « **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières et états pathologiques** » dans la monographie de produit). **Dose oubliée :** Si le patient constate qu'il a oublié de prendre une dose de PLAVIX au moment indiqué, il doit la prendre dès que possible. Cependant, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, il doit omettre la dose oubliée et continuer de prendre le médicament selon l'horaire habituel. Il ne doit pas prendre 2 doses à la fois.



Études de référence

1. Monographie de ^PPLAVIX® (bisulfate de clopidogrel), 20 février 2007, sanofi-aventis Canada Inc.
2. COMMIT collaborative group, Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial, *Lancet*, 2005;366:1607-21.
D'après une étude à répartition aléatoire et contrôlée par placebo, visant à comparer l'administration de PLAVIX (75 mg/jour) en association avec l'AAS (162 mg/jour) à l'administration d'un placebo avec l'AAS (162 mg/jour), en plus des traitements standard. Critères d'admission : élévation du segment ST, bloc de branche gauche ou abaissement du segment ST dans les 24 heures suivant l'apparition des symptômes d'un IM aigu. Traitement poursuivi jusqu'à la sortie de l'hôpital ou jusqu'à un maximum de 4 semaines pendant l'hospitalisation, selon la première de ces éventualités.
3. Comité directeur de l'étude CAPRIE, A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE), *Lancet*, 1996;348:1329-39.

Renseignements supplémentaires sur le produit

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 y 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 à 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. **ESSAI CAPRIE:** À quelques exceptions près (voir le tableau 1), la tolérabilité globale de PLAVIX a été similaire dans toutes les tranches d'âge, sans égard au sexe et à la race. Chez les femmes, cependant, la fréquence des troubles hémorragiques a été légèrement plus élevée dans le

groupe traité par le clopidogrel (11,36 % vs 9,88 %). **Effets indésirables d'importance clinique:** Les effets indésirables d'importance clinique observés au cours de l'essai CAPRIE figurent ci-dessous: *Troubles hémorragiques et troubles de la coagulation:* Un cas de purpura de Schönlein-Henoch (symptômes viscéraux aigus: vomissements, diarrhée, hématurie, colique néphrétique) a été signalé chez 1 patient prenant PLAVIX. Le patient s'est rétabli en 1 mois sans séquelle. Dans de rares cas, une numération plaquettaire $\leq 30\ 000/\text{mm}^3$ a été signalée. La fréquence globale d'hémorragie était la même après l'administration de clopidogrel et d'AAS (9,3 %). La fréquence des cas graves était de 1,4 % et de 1,6 % dans les groupes traités respectivement par le clopidogrel et l'AAS. La fréquence globale d'autres troubles hémorragiques était plus forte dans le groupe ayant reçu du clopidogrel (7,3 %) que dans celui traité par l'AAS (6,5 %). Cependant, la fréquence des cas graves était semblable dans les 2 groupes traités (0,6 % et 0,4 % respectivement). *Troubles gastro-intestinaux:* Dans l'ensemble, la fréquence des troubles gastro-intestinaux (p. ex., douleur abdominale, dyspepsie, gastrite et constipation) chez les patients ayant reçu PLAVIX (bisulfate de clopidogrel) était de 27,1 %, comparativement à 29,8 % chez ceux traités par l'AAS. La fréquence d'abandons du traitement en raison d'effets indésirables gastro-intestinaux était de 3,2 % dans le cas de PLAVIX et de 4,0 % dans celui de l'AAS. *Troubles hépatiques et biliaires:* La fréquence globale des troubles hépatiques et biliaires chez les patients traités par le clopidogrel (3,5 %) était comparable à celle observée chez les patients recevant l'AAS (3,4 %). Les effets indésirables les plus fréquents ont été une augmentation du nombre d'enzymes hépatiques et une bilirubinémie. *Affections cutanées:* La fréquence des affections de la peau et des annexes cutanées chez les patients recevant PLAVIX était de 15,8 % (0,7 % de cas graves) et de 13,1 % (0,5 % de cas graves) chez ceux traités par l'AAS. On n'a relevé aucune différence notable entre les groupes de traitement en ce qui a trait à la fréquence des éruptions bulleuses (PLAVIX, 0,23 % vs AAS, 0,16 %). Un cas d'éruption bulleuse grave a été signalé dans le groupe prenant PLAVIX. La fréquence globale d'abandons du traitement en raison d'affections de la peau ou de ses annexes était de 1,5 % dans le cas de PLAVIX et de 0,8 % dans celui de l'AAS. Le tableau 1 ci-dessous présente un résumé des effets indésirables d'importance clinique qui ont été observés durant l'essai CAPRIE. Les patients qui présentaient une intolérance connue à l'AAS étaient exclus de l'essai. Aucun effet indésirable d'importance clinique autre que ceux observés durant l'essai CAPRIE n'a été signalé à une fréquence $\geq 2,5\%$ lors des essais comparatifs CURE, CLARITY et COMMIT.

Le tableau 2 montre la proportion de patients ayant interrompu le traitement par le médicament à l'étude en raison d'effets indésirables lors de l'essai CAPRIE. ESSAI CURE: Dans l'essai CURE, PLAVIX était administré avec de l'AAS et ne s'est accompagné d'aucune augmentation notable du taux d'hémorragies mortelles ou potentiellement mortelles comparativement au placebo administré avec de l'AAS. La fréquence des hémorragies (mineures et majeures) ne menaçant pas le pronostic vital a été significativement plus importante dans le groupe traité par PLAVIX et l'AAS. La fréquence d'hémorragies intracrâniennes s'est chiffrée à 0,1 % dans les 2 groupes. Les hémorragies graves sont survenues principalement dans l'appareil digestif et aux points de ponction artériels. Le tableau 3 montre la fréquence des hémorragies chez les patients ayant reçu PLAVIX avec de l'AAS dans le cadre de l'essai CURE. Le nombre de patients ayant présenté une hémorragie correspondant aux critères d'hémorragie grave établis lors de l'essai TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) a été de 68 (1,09 %) dans le groupe traité par le clopidogrel et de 73 (1,16 %) dans le groupe placebo (risque relatif: 0,94; $p = 0,70$). Le nombre de patients ayant présenté une hémorragie correspondant aux critères d'hémorragie grave ou menaçant le pronostic vital établis lors de l'essai GUSTO (*Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries*) a été de 78 dans le groupe traité par le clopidogrel et de 70 dans le groupe placebo (risque relatif: 1,12; $p = 0,48$). Certains patients ont eu plus de 1 épisode d'hémorragie. Quatre-vingt-douze pour cent (92 %) des patients de l'essai CURE ont reçu de l'héparine non fractionnée ou de faible poids moléculaire; la fréquence des hémorragies chez ces patients était comparable à la fréquence globale. Chez les patients qui ont interrompu le traitement plus de 5 jours avant un pontage aortocoronarien, on n'a noté aucun excédent d'hémorragies majeures durant les 7 jours qui ont suivi la chirurgie (taux d'hémorragies de 4,4 % pour PLAVIX + l'AAS et de 5,3 % pour le placebo + l'AAS). Chez les patients qui ont poursuivi le traitement pendant les 5 jours précédant le pontage, les taux d'hémorragies ont été de 9,6 % pour PLAVIX + l'AAS et de 6,3 % pour le placebo + l'AAS (différence non significative). Ci-dessous figurent d'autres effets indésirables éventuellement graves et pouvant être d'intérêt clinique, mais rarement signalés (fréquence $< 1\%$) chez les patients traités par PLAVIX lors des essais comparatifs CAPRIE et CURE, sans égard à leur relation avec ce médicament. En général, la fréquence de ces effets était semblable à celle observée chez les patients ayant reçu l'AAS (essai CAPRIE) ou le placebo + l'AAS (essai CURE). **Ensemble de l'organisme:** réaction allergique et nécrose ischémique.

Trouble cardiovasculaire: œdème généralisé. **Troubles gastro-intestinaux:** ulcère gastrique perforé, gastrite hémorragique et ulcère hémorragique des voies digestives hautes. **Troubles hépatiques et biliaires:** bilirubinémie, hépatite infectieuse et stéatose hépatique. **Dysfonctions plaquettaires et troubles de la coagulation:** hémarthrose, hématurie, hémoptysie, hémorragie intracrânienne, hémorragie rétro-péritonéale, hémorragie de la plaie opératoire, hémorragie oculaire, embolie pulmonaire, hémorragie pulmonaire, purpura allergique. **Anomalies érythrocytaires:** anémie aplastique, anémie hypochrome. **Trouble de la reproduction chez la femme:** ménorragie. **Trouble de la fonction respiratoire:** hémoptorax. **Affections de la peau et de ses annexes:** éruption bulleuse, éruption érythémateuse, éruption maculopapuleuse, urticaire. **Troubles urinaires:** anomalie de la fonction rénale, insuffisance rénale aiguë. **Anomalies leucocytaires et troubles du système réticulo-endothélial:** agranulocytose, granulocytopenie, leucémie. Ci-dessous figurent d'autres effets indésirables d'importance clinique observés à une fréquence supérieure à 0,1 % lors des essais CAPRIE et CURE combinés ou dans le cadre d'autres études, ainsi que des effets indésirables graves et importants observés à une fréquence inférieure à 0,1 %.

Troubles des systèmes nerveux central et périphérique: Peu courants: étourdissements, paresthésie. Rares: vertiges. **Troubles gastro-intestinaux:** Courants: dyspepsie, douleur abdominale, diarrhée. Peu courants: nausées, gastrite, flatulence, constipation, vomissements, ulcère gastrique, ulcère duodénal. **Dysfonctions plaquettaires et troubles de la coagulation:** Peu courants: allongement du temps de saignement, diminution de la numération plaquettaire. Très rare: purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT). **Affections de la peau et de ses annexes:** Peu courants: éruptions cutanées, prurit. **Anomalies leucocytaires et troubles du système réticulo-endothélial:** Peu courants: leucopénie, diminution de la numération des neutrophiles, éosinophilie.

ESSAI CLARITY: Lors de l'essai CLARITY, la fréquence des hémorragies graves (définies comme une hémorragie intracrânienne ou une hémorragie associée à une baisse de l'hémoglobine $> 5\ \text{g/dL}$) a été semblable dans les 2 groupes (1,3 % dans le groupe traité par PLAVIX en association avec de l'AAS vs 1,1 % dans celui qui recevait un placebo en association avec de l'AAS). On a observé des résultats analogues dans l'ensemble des sous-groupes de patients évalués en fonction de leurs caractéristiques initiales et du type de traitement fibrinolytique ou d'héparinothérapie reçu. Les hémorragies mortelles (0,8 % chez les patients traités par PLAVIX et 0,6 % chez ceux recevant un placebo et l'AAS) et intracrâniennes (0,5 % vs 0,7 %, respectivement) sont survenues à une fréquence comparable et peu élevée dans les 2 groupes.

ESSAI COMMIT: Comme l'indique le tableau 4, la fréquence globale d'hémorragies intracrâniennes et extracrâniennes graves survenues au cours de l'essai COMMIT a été faible et comparable dans les 2 groupes.

Tableau 1: Résumé des effets indésirables étant survenus chez $\geq 1\%$ des patients traités par PLAVIX – Essai CAPRIE

Tableau 2: Abandons dus aux effets indésirables au cours de l'essai CAPRIE (pourcentage de patients)

Tableau 3: Fréquence des complications hémorragiques – essai CURE (% de patients)

Tableau 4: Résumé des effets indésirables étant survenus chez $\geq 1\%$ des patients traités par PLAVIX – Essai CAPRIE

Tableau 5: Résumé des effets indésirables étant survenus chez $\geq 1\%$ des patients traités par PLAVIX – Essai CAPRIE

Tableau 6: Résumé des effets indésirables étant survenus chez $\geq 1\%$ des patients traités par PLAVIX – Essai CAPRIE

Tableau 7: Résumé des effets indésirables étant survenus chez $\geq 1\%$ des patients traités par PLAVIX – Essai CAPRIE

Tableau 8: Résumé des effets indésirables étant survenus chez $\geq 1\%$ des patients traités par PLAVIX – Essai CAPRIE

Tableau 9: Résumé des effets indésirables étant survenus chez $\geq 1\%$ des patients traités par PLAVIX – Essai CAPRIE

Tableau 10: Résumé des effets indésirables étant survenus chez $\geq 1\%$ des patients traités par PLAVIX – Essai CAPRIE

Tableau 11: Résumé des effets indésirables étant survenus chez $\geq 1\%$ des patients traités par PLAVIX – Essai CAPRIE

Tableau 12: Résumé des effets indésirables étant survenus chez $\geq 1\%$ des patients traités par PLAVIX – Essai CAPRIE

Tableau 13: Résumé des effets indésirables étant survenus chez $\geq 1\%$ des patients traités par PLAVIX – Essai CAPRIE

Tableau 14: Résumé des effets indésirables étant survenus chez $\geq 1\%$ des patients traités par PLAVIX – Essai CAPRIE

Tableau 15: Résumé des effets indésirables étant survenus chez $\geq 1\%$ des patients traités par PLAVIX – Essai CAPRIE

Tableau 16: Résumé des effets indésirables étant survenus chez $\geq 1\%$ des patients traités par PLAVIX – Essai CAPRIE

Tableau 17: Résumé des effets indésirables étant survenus chez $\geq 1\%$ des patients traités par PLAVIX – Essai CAPRIE

Tableau 18: Résumé des effets indésirables étant survenus chez $\geq 1\%$ des patients traités par PLAVIX – Essai CAPRIE

Tableau 19: Résumé des effets indésirables étant survenus chez $\geq 1\%$ des patients traités par PLAVIX – Essai CAPRIE

Tableau 20: Résumé des effets indésirables étant survenus chez $\geq 1\%$ des patients traités par PLAVIX – Essai CAPRIE

Tableau 21: Résumé des effets indésirables étant survenus chez $\geq 1\%$ des patients traités par PLAVIX – Essai CAPRIE

Tableau 22: Résumé des effets indésirables étant survenus chez $\geq 1\%$ des patients traités par PLAVIX – Essai CAPRIE

Tableau 23: Résumé des effets indésirables étant survenus chez $\geq 1\%$ des patients traités par PLAVIX – Essai CAPRIE

Tableau 24: Résumé des effets indésirables étant survenus chez $\geq 1\%$ des patients traités par PLAVIX – Essai CAPRIE

Tableau 25: Résumé des effets indésirables étant survenus chez $\geq 1\%$ des patients traités par PLAVIX – Essai CAPRIE

Effet indésirable	PLAVIX (%) (n = 9 599)	ASA (%) (n = 9 586)
Système circulatoire		
Œdème déclive	1,2	1,3
Œdème	1,0	1,2
Maladies cardiaques et troubles du rythme	4,3	5,0*
Hypertension	4,3	5,1
Œdème périphérique	1,2	1,6
Système nerveux central		
Étourdissements	6,2	6,7
Céphalées	7,6	7,2
Système endocrinien et métabolisme		
Hypercholestérolémie	4,0	4,4
Appareil digestif		
Tout effet indésirable	27,1	29,8
Douleur abdominale	5,6	7,1*
Constipation	2,4	3,3*
Diarrhée	4,5*	3,4
– grave†	0,2	0,1
– nécessitant l'arrêt du traitement†	0,4	0,3
Dyspepsie	5,2	6,1*
Flatulence	1,0	1,1
Nausées	3,4	3,8
Vomissements	1,3	1,4
Appareil génito-urinaire		
Infection des voies urinaires	3,1	3,5
Hémorragies ou saignements		
Épistaxis	2,9	2,5
Hématome	1,6	1,5
Hémorragie gastro-intestinale	2,0	2,7*
– nécessitant une hospitalisation	0,7	1,1
Purpura (surtout ecchymoses)	5,3*	3,7
Appareil locomoteur		
Arthralgie	6,3	6,2
Dorsalgie	5,8	5,3
Trouble mental		
Dépression	3,6	3,9
Peau		
Tout effet indésirable	15,8	13,1
Prurit	3,3*	1,6
Éruptions cutanées	4,2*	3,5
– graves†	0,1	0,1
– nécessitant l'arrêt du traitement†	0,5	0,2
Appareil respiratoire		
Bronchite	3,7	3,7
Toux	3,1	2,7
Dyspnée	4,5	4,7
Rhinite	4,2	4,2
Infection des voies respiratoires supérieures	8,7	8,3

* Différence statistiquement significative entre les traitements ($p \leq 0,05$).

† Les patients peuvent avoir été inclus dans plus de 1 catégorie.

Tableau 2: Abandons dus aux effets indésirables au cours de l'essai CAPRIE (pourcentage de patients)

Effet indésirable	Interruption définitive du traitement par le médicament à l'étude	
	PLAVIX (%) (n = 9 599)	ASA (%) (n = 9 586)
Anomalie de la fonction hépatique	0,23	0,29
Tout trouble hémorragique	1,2	1,37
Diarrhée	0,42	0,27
Hémorragie gastro-intestinale	0,52	0,93*
Indigestions/nausées/vomissements	1,9	2,41*
Hémorragie intracrânienne	0,21	0,33
Éruptions cutanées	0,9	0,41*

* Statistiquement significatif; $p < 0,05$.

Tableau 3: Fréquence des complications hémorragiques – essai CURE (% de patients)

Événement	PLAVIX + AAS*	Placebo + AAS*	Valeur de p
	(n = 6 259)	(n = 6 303)	
Hémorragie menaçant le pronostic vital	2,2	1,8	0,13
Mortelle	0,2	0,2	
Chute d'hémoglobine de 5 g/dL	0,9	0,9	
Nécessitant une intervention chirurgicale	0,7	0,7	
AVC hémorragique	0,1	0,1	
Nécessitant des inotropes	0,5	0,5	
Nécessitant des transfusions (≥ 4 unités)	1,2	1,0	
Autre hémorragie majeure	1,6	1,0	0,005
Significativement invalidante	0,4	0,3	
Hémorragie intra-oculaire avec perte de vision importante	0,05	0,03	
Nécessitant 2 ou 3 unités de sang	1,3	0,9	
Hémorragie majeure†	3,7†	2,7§	0,001
Hémorragie mineure†	5,1	2,4	< 0,001
Total des événements avec complications hémorragiques	8,5	5,0	< 0,001

* D'autres traitements standards ont été utilisés au besoin. Tous les patients ont reçu de l'AAS à raison de 75 à 325 mg par jour (moyenne = 160 mg).

† Hémorragies menaçant le pronostic vital et autres hémorragies majeures nécessitant la transfusion de ≥ 2 unités de sang.

‡ La fréquence des hémorragies majeures dans le groupe PLAVIX + AAS était liée à la dose d'AAS: < 100 mg = 2,6 %; entre 100 et 200 mg = 3,5 %; > 200 mg = 4,9 %.

§ La fréquence des hémorragies majeures dans le groupe placebo + AAS était liée à la dose d'AAS: < 100 mg = 2,0 %; entre 100 et 200 mg = 2,3 %; > 200 mg = 4,0 %.

¶ A entraîné l'interruption du traitement par le médicament à l'étude.

Effet indésirable	PLAVIX (%) (n = 9 599)	ASA (%) (n = 9 586)
Ensemble de l'organisme		
Lésion accidentelle/infligée	7,9	7,3
Douleur thoracique	8,3	8,3
Symptômes pseudogrippaux	7,5	7,0
Fatigue	3,3	3,4
Douleurs	6,4	6,3

Tableau 4 : Nombre et pourcentage de patients ayant présenté des hémorragies lors de l'essai COMMIT

Type d'hémorragie	PLAVIX + AAS (n = 22 961)	Placebo + AAS (n = 22 891)	Valeur de p
Hémorragie grave* (intracrânienne ou extracrânienne)†	134 (0,6 %)	125 (0,5 %)	0,59
Extracrânienne grave	82 (0,4 %)	73 (0,3 %)	0,48
Mortelle	36 (0,2 %)	37 (0,2 %)	0,90
AVC hémorragique	55 (0,2 %)	56 (0,2 %)	0,91
Mortel	39 (0,2 %)	41 (0,2 %)	0,81
Autre hémorragie extracrânienne (mineure)	831 (3,6 %)	721 (3,1 %)	0,005
Toute hémorragie extracrânienne	896 (3,9 %)	777 (3,4 %)	0,004

* Hémorragie grave : hémorragie intracrânienne ou extracrânienne potentiellement mortelle ou ayant nécessité des transfusions.

† La fréquence relative d'hémorragies extracrâniennes ou intracrâniennes graves n'était pas liée à l'âge des patients. Dans le groupe PLAVIX + AAS, les taux d'hémorragies graves en fonction de l'âge s'établissaient comme suit : < 60 ans = 0,3 % ; ≥ 60 ans et < 70 ans = 0,7 % ; ≥ 70 ans = 0,8 %. Dans le groupe placebo + AAS, les taux en fonction de l'âge étaient les suivants : < 60 ans = 0,4 % ; ≥ 60 ans et < 70 ans = 0,6 % ; ≥ 70 ans = 0,7 %.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit : On a également signalé les effets indésirables suivants après la commercialisation du médicament, mais la relation de cause à effet entre ces réactions et le clopidogrel n'a pas été clairement établie. **Troubles sanguins et troubles du système lymphatique :** Très rares : agranulocytose, anémie aplasique/pancytopénie; cas d'hémorragies à issue mortelle (surtout gastro-intestinales, intracrâniennes et rétro-péritonéales); cas graves d'hémorragies (surtout oculaires [conjonctive, rétine], musculosquelettiques, cutanées et des voies respiratoires), d'épistaxis, d'hématurie et d'hémorragie de la plaie opératoire, d'hématome; purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT). Dans certains cas, le PTT s'est avéré mortel (voir la section « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS »). **Troubles cardiovasculaires :** Très rares : hypotension, souvent liée à une hémorragie ou à une réaction allergique. **Troubles gastro-intestinaux :** Très rares : colite (y compris rectocolite hémorragique et colite lymphocytaire), pancréatite, stomatite. **Troubles hépatiques et biliaires :** Très rares : anomalie fonctionnelle hépatique, hépatite, insuffisance hépatique aiguë. **Troubles du système immunitaire :** Très rares : réactions anaphylactoïdes, maladie sérique. **Troubles musculosquelettiques et osseux :** Très rares : arthralgie, arthrite, myalgie. **Troubles psychiatriques :** Très rares : confusion, hallucinations. **Troubles neurologiques :** Très rare : altération du goût. **Troubles vasculaires :** Très rares : vascularite. **Troubles des fonctions rénale et urinaire :** Très rares : créatininémie élevée, glomérulopathie. **Troubles généraux et touchant le point d'administration :** Très rare : fièvre. **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :** Très rares : bronchospasme, pneumonie interstitielle. **Troubles cutanés et sous-cutanés :** Très rares : éruption cutanée maculopapuleuse ou érythémateuse, urticaire, prurit, œdème de Quincke, éruption bulleuse (érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, eczéma, lichen plan).

Tableau 5 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Agent	Réf.	Effet	Commentaire
AAS	EC	Potentialisation de l'effet de l'AAS sur l'agrégation plaquettaire induite par le collagène	L'AAS (2 x 500 mg, en 1 prise) n'a pas modifié l'effet inhibiteur du clopidogrel sur l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP. Le risque d'hémorragie gastro-intestinale peut être plus marqué lorsque PLAVIX est administré en concomitance avec l'AAS. PLAVIX (75 mg) et l'AAS (de 75 à 325 mg) ont été administrés en concomitance pendant une période pouvant aller jusqu'à 1 an. Chez les patients ayant peu auparavant subi un accident ischémique transitoire ou un accident vasculaire cérébral et présentant un risque élevé d'événements ischémiques récurrents, il n'a pas été démontré que l'emploi de l'AAS et de PLAVIX en association est plus efficace que le recours à PLAVIX en monothérapie, mais il a été démontré que l'association médicamenteuse augmente le risque d'hémorragie majeure (voir la section « INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES »).
Aténolol, nifédipine	EC	Aucun effet	On n'a observé aucune interaction pharmacodynamique cliniquement significative lors de l'administration du clopidogrel en concomitance avec l'aténolol, la nifédipine ou une association de ces 2 agents durant les essais cliniques.
Cimétidine	EC	Aucun effet	L'activité pharmacodynamique de PLAVIX n'a pas été modifiée par l'administration concomitante de cimétidine.
Digoxine, théophylline, antiacides	EC	Aucun effet	Il n'y a eu aucune altération de la pharmacocinétique de la digoxine ni de celle de la théophylline lors de l'administration concomitante de ces médicaments avec PLAVIX à l'état d'équilibre. Les antiacides n'ont pas modifié l'absorption de PLAVIX.
Œstrogènes	EC	Aucun effet	L'activité pharmacodynamique de PLAVIX n'a pas été influencée de manière significative par l'administration simultanée d'œstrogènes.
Inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa	T		Étant donné la possibilité d'une interaction pharmacodynamique, la prudence s'impose lorsqu'on emploie ces médicaments en concomitance avec PLAVIX.
Anticoagulants injectables (héparine)	EC	Aucun effet	À l'état d'équilibre, le clopidogrel n'a pas modifié l'effet de l'héparine sur la coagulation lors d'un essai clinique réalisé chez des volontaires en bonne santé. L'administration concomitante d'héparine n'a entraîné aucun effet sur l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par PLAVIX.
AINS	T	↑ des pertes de sang occulte gastrointestinale (coadministration avec le naproxène)	L'administration concomitante avec un AINS est associée à un risque potentiellement accru d'hémorragie gastro-intestinale.
Anticoagulants oraux (warfarine)	T		En raison du risque accru d'hémorragie, la prudence s'impose lors de l'administration concomitante de clopidogrel et de warfarine (voir la section « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS »).
Phénobarbital	EC	Légère ↑ de l'activité pharmacodynamique de PLAVIX	Cet effet n'a pas été considéré comme cliniquement significatif.
Thrombolytiques	EV		L'innocuité de l'administration concomitante de clopidogrel, de rt-PA et d'héparine a fait l'objet d'une évaluation chez des patients ayant subi peu auparavant un infarctus du myocarde. Selon des données historiques, la fréquence des hémorragies significatives sur le plan clinique était semblable à celle observée lorsque le rt-PA et l'héparine étaient administrés en concomitance avec l'AAS.

SURDOSAGE

Un surdosage par le clopidogrel risque d'allonger le temps de saignement et d'entraîner des complications hémorragiques. On devra envisager l'administration d'un traitement approprié en présence d'hémorragies réelles ou soupçonnées. Une dose orale unique de 1 500 ou de 2 000 mg/kg de clopidogrel s'est avérée mortelle chez la souris et le rat, tandis qu'une dose de 3 000 mg/kg a été mortelle chez le babouin. **Traitement :** Il n'existe pas d'antidote connu au clopidogrel. Lorsqu'une inversion rapide des effets de PLAVIX est nécessaire, une transfusion de plaquettes peut être utilisée afin de contrer les effets pharmacologiques du médicament.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver les plaquettes alvéolées et les flacons à une température se situant entre 15 et 30 °C. Protéger les plaquettes alvéolées de l'humidité.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques : PLAVIX est présenté sous forme de comprimés pelliculés roses, ronds et légèrement biconvexes, portant l'inscription « 75 » d'un côté et « 1171 » de l'autre. **Composition :** Chaque comprimé dosé à 75 mg contient 97,9 mg de bisulfate de clopidogrel, l'équivalent molaire de 75 mg de clopidogrel base. Ingrédients non médicamenteux : cellulose microcristalline, huile de ricin hydrogénée, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, mannitol et polyéthylène glycol 6000. L'enrobage rose contient du dioxyde de titane, de l'hypermellose, du lactose, de l'oxyde ferrique rouge et de la triacétine. Lustrage à la cire de carnauba. **Conditionnement :** PLAVIX est offert en boîtes contenant 1 plaquette alvéolée de 28 comprimés ou en flacons de 500 comprimés.

La monographie du produit est disponible sur demande en communiquant au 1 800 265-7927 ou au www.sanofi-aventis.ca.

sanofi-aventis Canada Inc. a rédigé ce dépliant.

Distribué par Bristol-Myers Squibb Canada
Montréal (Québec) H4N 2M7
1 800 267-0005
www.bmscanada.ca

sanofi-aventis Canada Inc.
Laval (Québec) Canada H7L 4A1

sanofi aventis



Bristol-Myers Squibb

Un accord entre sanofi-aventis et Bristol-Myers Squibb pour le développement et la commercialisation du clopidogrel, une molécule issue de la recherche de sanofi-aventis.

DATE DE RÉVISION : LE 20 FÉVRIER 2007
CDN.CLO.07.07.04F





Résumé des renseignements posologiques



Critères de sélection des patients

CLASSE THÉRAPEUTIQUE : Antidiabétique—Analogue recombiné de l'insuline humaine à action prolongée.
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE : LANTUS (insuline glargine injectable [ADN recombiné]) est un nouvel analogue de l'insuline humaine obtenu par recombinaison génétique pour administration uniquotidienne par voie sous-cutanée, indiqué dans le traitement des patients de plus de 17 ans atteints de diabète de type 1 ou de type 2 devant prendre de l'insuline basale (à action prolongée) afin de maîtriser leur glycémie. LANTUS est aussi indiqué dans le traitement des enfants atteints de diabète de type 1 devant prendre de l'insuline basale (à action prolongée) afin de maîtriser leur glycémie.

CONTRE-INDICATIONS : LANTUS (insuline glargine injectable [ADN recombiné]) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients qui entrent dans la composition de ce produit ou de son contenant (voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie pour connaître la liste complète des ingrédients). Populations particulières :

Femmes enceintes : *Effets tératogènes.* On doit aviser les patientes diabétiques qui deviennent enceintes ou qui envisagent de le devenir d'en informer leur médecin. On ne dispose d'aucune étude clinique rigoureuse sur l'administration d'insuline glargine chez la femme enceinte. Seul un nombre restreint de femmes enceintes ont été exposées à l'insuline glargine dans le cadre de la surveillance postcommercialisation. Comme avec les autres insulines, on n'a constaté aucune tendance laissant présumer un lien entre l'issue défavorable de certaines des grossesses et l'emploi de l'insuline glargine. Les besoins en insuline peuvent diminuer au cours du premier trimestre de la grossesse, mais ils augmentent en général au cours des deuxième et troisième trimestres pour finalement diminuer rapidement après l'accouchement. Une surveillance étroite de la glycémie est donc essentielle chez ces patientes.

Femmes qui allaitent : On ne sait pas si l'insuline glargine est excrétée en quantité importante dans le lait maternel. Par conséquent, on doit faire preuve de prudence si l'on prescrit LANTUS à une femme qui allaite. Un ajustement de la dose d'insuline et du régime alimentaire peut être indiqué chez ces patientes.

Enfants (> 6 ans) : L'innocuité et l'efficacité de LANTUS ont été établies chez l'enfant de plus de 6 ans atteint de diabète de type 1.

Personnes âgées (> 65 ans) : Au cours d'études cliniques, la seule différence relevée dans le sous-groupe de patients âgés de 65 ans et plus, par rapport à la population globale, a été une hausse prévisible de la fréquence des événements cardiovasculaires, tant chez les patients traités par l'insuline glargine que chez ceux traités par l'insuline humaine NPH. L'hypoglycémie peut être difficile à reconnaître chez la personne âgée. La dose initiale, les paliers d'augmentation et la dose d'entretien doivent être ajustés avec prudence afin d'éviter les réactions hypoglycémiques. La détérioration progressive de la fonction rénale peut s'accompagner d'une baisse constante des besoins en insuline. Une surveillance rigoureuse de la glycémie et l'ajustement posologique de l'insuline ou de ses analogues, y compris LANTUS, peuvent être nécessaires.



Renseignements relatifs à l'innocuité

MISES EN GARDE

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus courant d'un traitement par l'insuline, y compris LANTUS. Comme avec toute autre insuline, le moment d'apparition de la réaction hypoglycémique peut varier selon la préparation d'insuline. La surveillance glycémique est recommandée pour tous les patients diabétiques. Tout changement d'insuline doit se faire avec prudence et uniquement sous surveillance médicale. Des changements dans la concentration, l'horaire d'administration, la marque (fabricant), le type (p. ex., insuline régulière, insuline NPH ou analogue de l'insuline), la source (animale, humaine) ou le procédé de fabrication (ADN recombiné vs origine animale) de l'insuline peuvent nécessiter un ajustement de la posologie. Si des hypoglycémisants oraux sont administrés en concomitance, il se peut qu'on doive aussi en ajuster la dose. Lorsqu'on entreprend un traitement par LANTUS, les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie peuvent être différents, moins prononcés ou même carrément absents, comme avec toute autre insuline. Compte tenu de l'effet prolongé de LANTUS administré par injection sous-cutanée, le rétablissement à la suite d'un épisode d'hypoglycémie pourrait être plus long.

On ne doit pas mélanger LANTUS avec une autre insuline ni le diluer dans une autre solution. Le fait de diluer ou de mélanger LANTUS risque de troubler la solution et d'altérer de manière imprévisible la pharmacocinétique de même que la pharmacodynamie (p. ex., début d'action, atteinte du pic maximal) de LANTUS et/ou de l'insuline mélangée.

PRÉCAUTIONS : Généralités : L'administration de LANTUS (insuline glargine injectable [ADN recombiné]) par voie intraveineuse ou intramusculaire n'est pas indiquée. La durée d'action prolongée de l'insuline glargine dépend de son injection dans le tissu sous-cutané. L'administration intraveineuse de la dose usuelle sous-cutanée pourrait se solder par une hypoglycémie grave.

Une hypoglycémie peut survenir lorsque la dose d'insuline est trop élevée par rapport aux besoins en insuline du patient (voir la section **Hypoglycémie**, ci-après). La prise d'une dose trop faible d'insuline ou l'arrêt du traitement, surtout chez les patients atteints de diabète de type 1, peut donner lieu à une hyperglycémie et à une acidocétose diabétique. Une réaction hypoglycémique ou hyperglycémique non corrigée peut provoquer une perte de conscience, le coma ou la mort.

Hypoglycémie : Comme dans le cas de toute autre préparation d'insuline, l'administration de LANTUS peut entraîner des réactions hypoglycémiques, surtout au début du traitement. L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus courant des insulines. Les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie peuvent différer d'une personne à l'autre, ou encore être moins prononcés ou carrément absents dans certaines circonstances, notamment chez les patients dont l'équilibre glycémique est grandement amélioré, les personnes âgées, les patients qui présentent une neuropathie autonome, les patients dont l'hypoglycémie se manifeste graduellement, et chez ceux qui présentent un diabète depuis longtemps, une maladie mentale ou qui prennent certains médicaments en concomitance, comme des bêtabloquants. L'hypoglycémie peut survenir à la suite de l'utilisation d'autres substances, dont l'alcool, les médicaments contre les troubles psychiatriques, les drogues illicites et les contraceptifs sous forme de comprimés, d'injections et de timbres (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**). De telles situations peuvent provoquer une hypoglycémie grave (entraînant éventuellement une perte de conscience) sans que le patient n'en perçoive les signes.

Le moment d'apparition de la réaction hypoglycémique dépend du profil d'activité de l'insuline administrée et risque donc de varier si l'on modifie le traitement ou l'horaire d'administration du médicament.

Comme avec toute autre insuline, on doit faire preuve d'une prudence accrue (y compris resserrer la surveillance glycémique) chez les populations davantage exposées aux séquelles cliniques graves d'un épisode d'hypoglycémie.

Réaction au point d'injection et réactions allergiques : Comme avec toute autre insulinothérapie, une lipodystrophie peut se produire au point d'injection de LANTUS et risquer de retarder l'absorption de l'insuline. Rougeur, douleur, démangeaisons, urticaire, enflure et inflammation font partie des autres réactions possibles au point d'injection. Pour contrer ou minimiser ces réactions, on recommande de faire la rotation des points d'injection dans une même région d'administration. La plupart des réactions mineures à l'insuline se résorbent en quelques jours ou en quelques semaines.

Les réactions allergiques immédiates sont rares. De telles réactions à l'insuline (y compris à l'insuline glargine) ou à l'un des ingrédients entrant dans sa composition peuvent prendre la forme de réactions cutanées généralisées, d'un œdème de Quincke, d'un bronchospasme, d'hypotension ou d'un choc et risquent de mettre la vie du patient en danger.

GRAVITÉ ET INCIDENCE D'EFFETS INDÉSIRABLES (voir la liste complète)

Diabète de type 1 et de type 2 chez l'adulte : Les effets indésirables les plus fréquents liés à l'emploi de LANTUS (insuline glargine injectable [ADN recombiné]) sont les suivants : **Organisme entier :** réaction allergique; **Hypoglycémie; Peau et annexes cutanées :** réaction au point d'injection, lipodystrophie, prurit et éruption cutanée; **Autres :** production d'anticorps; **Fonction visuelle :** Un changement marqué de l'équilibre glycémique peut causer un déficit visuel passager en raison d'une altération temporaire de l'équilibre des fluides oculaires et de l'indice de réfraction du cristallin.

Diabète de type 1 chez l'enfant et l'adolescent : Étude 3003: L'effet indésirable le plus fréquent a été la lipodystrophie, une conséquence connue des injections d'insuline, mais les cas étaient essentiellement bénins. Les manifestations au point d'injection ont été évaluées comme pouvant être liées au médicament chez 9 sujets (5,2%) traités par LANTUS et chez 5 sujets (2,9%) traités par l'insuline humaine NPH. Toutefois, aucun d'eux n'a dû abandonner l'étude en raison de ces manifestations.

Étude 3013: Prolongation de l'étude 3003, soit une étude de suivi à long terme, non comparative, dans le cadre de laquelle on a observé, pendant une période de 201 à 1159 jours, 143 patients de l'étude 3003 qui avaient reçu LANTUS et qui étaient parvenus à un équilibre glycémique. Les effets indésirables les plus fréquents ont été les infections des voies respiratoires supérieures, une infection et la rhinite. Notons que lorsque l'on compare les résultats des études quant à l'innocuité des traitements, il faut tenir compte des différentes durées d'exposition.

Étude 4005: Étude comparative avec randomisation et permutation croisée menée auprès de 26 sujets âgés de 12 à 20 ans qui ont reçu LANTUS associé à de l'insuline lispro et de l'insuline humaine NPH associée à de l'insuline humaine régulière. La répartition des effets indésirables a été semblable pour les 2 schémas posologiques. Les effets indésirables les plus fréquents ont été les infections des voies respiratoires supérieures et la gastro-entérite.

Pour signaler un effet indésirable, communiquez avec Santé Canada par téléphone (numéro sans frais): 1-866-234-2345, par télécopieur (numéro sans frais):

1-866-678-6789 ou par courriel à l'adresse: cadmp@hc-sc.gc.ca. Vous pouvez également communiquer avec sanofi-aventis Canada Inc., Laval (Québec) H7L 4A8, au 1-888-852-6887.



Administration

Considérations posologiques : LANTUS (insuline glargine injectable [ADN recombiné]) est un nouvel analogue de l'insuline humaine obtenu par recombinaison génétique. Sa puissance est pratiquement la même que celle de l'insuline humaine. L'action hypoglycémisante de LANTUS, uniforme et prolongée,



Études de référence

- Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J, on behalf of the Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The Treat-to-Target Trial. *Diabetes Care* 2003;26(11):3080-6.
- * Étude ouverte avec randomisation portant sur 756 patients atteints de diabète de type 2 et recevant des antidiabétiques oraux et de l'insuline glargine ou NPH.
- Monographie de LANTUS. Juillet 2007.
- Guide d'utilisation du stylo injecteur LANTUS SoloSTAR, sanofi-aventis 2008.
- Haak MD, Edelman S, et al. Comparison of usability and patient preference for the new disposable insulin device SoloSTAR versus FlexPen, Lilly disposable pen, and a prototype pen: an open-label study. *Clin Ther* 2007;29(4) : accès en ligne.

Renseignements supplémentaires

PRÉCAUTIONS : Fonction hépatique/biliaire/pancréatique : Bien qu'aucune étude n'ait été réalisée chez des patients diabétiques atteints d'insuffisance hépatique, les besoins en insuline LANTUS peuvent être diminués en raison d'une déficience de la gluconéogenèse et de l'atténuation du métabolisme insulinique.

Système immunitaire : L'administration d'insuline peut entraîner la production d'anticorps anti-insuline. Au cours des essais cliniques, on a observé une réactivité croisée des anticorps anti-insuline humaine et anti-insuline glargine similaire dans les groupes de traitement par l'insuline NPH et par l'insuline glargine, et les pourcentages de hausse et de baisse des titres ont été semblables. On n'a pas établi de corrélation, dans l'un ou l'autre des groupes de traitement, entre la hausse et la baisse de ces titres d'anticorps et les changements dans les taux d'HbA_{1c} ou les besoins totaux en insuline. En théorie, la présence de tels anticorps anti-insuline nécessiterait un ajustement de la dose d'insuline afin de corriger la tendance à l'hyperglycémie ou à l'hypoglycémie, mais aucun ajustement de cette nature n'a été constaté lors de l'analyse des données d'essais cliniques et de postcommercialisation disponibles sur LANTUS.

Affections concomitantes : Les besoins en insuline peuvent être modifiés par la présence de troubles concomitants, qu'il s'agisse d'une infection, d'une maladie physique, de troubles émotionnels ou de stress.

Fonction rénale : Bien qu'aucune étude n'ait été réalisée chez des patients diabétiques atteints d'insuffisance rénale, les besoins en insuline LANTUS peuvent être diminués en raison de l'atténuation du métabolisme insulinique. Une surveillance plus étroite de la glycémie de même qu'un ajustement posologique de l'insuline ou des analogues de l'insuline, incluant LANTUS, peuvent s'imposer chez les patients qui présentent une dysfonction rénale.

Comme dans le cas de toute autre préparation d'insuline, l'administration de LANTUS est sujette à une variabilité interindividuelle de la réponse en fonction du temps, mais aussi à une variabilité intra-individuelle selon le moment de l'administration, le taux d'absorption dépendant de l'apport sanguin, de la température et de l'activité physique.

L'insuline peut entraîner une rétention sodique et de l'œdème, en particulier chez les patients dont l'équilibre métabolique, auparavant mal maîtrisé, s'est amélioré grâce à une insulinothérapie intensive.

Les patients ayant acquis des anticorps anti-insuline humaine peuvent présenter une hypersensibilité à d'autres insulines, d'où un risque d'hypoglycémie et/ou de réaction allergique croisée.

Dans une étude clinique, l'injection intraveineuse d'insuline glargine et d'insuline humaine régulière a produit des symptômes d'hypoglycémie ou des réponses des hormones de contre-régulation similaires, tant chez les sujets sains que chez les patients adultes souffrant de diabète de type 1.

Le mélange de LANTUS et d'insuline humaine régulière juste avant l'injection chez le chien s'est soldé par un retard du début d'action et de l'atteinte de l'effet maximal de l'insuline humaine régulière. On a également observé une légère diminution de la biodisponibilité totale du mélange par rapport à celle de LANTUS et de l'insuline humaine régulière injectés séparément. On ne connaît pas la portée clinique chez l'humain de ces observations faites chez le chien.

EFFETS INDÉSIRABLES : Les effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients traités par LANTUS lors d'un essai comparatif mené chez l'enfant sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1. Effets indésirables survenus à une fréquence $\geq 1\%$ dans le cadre de l'étude 3003 présentés par système ou appareil (pourcentage de fréquence)

Effet indésirable (diagnostique) Système ou appareil / terme codé	Nombre (%) de sujets	
	LANTUS n=174	Insuline humaine NPH n=175
Organisme entier		
Infection	24 (13,8)	31 (17,7)
Lésion accidentelle	5 (2,9)	4 (2,3)
Douleurs abdominales	2 (1,1)	2 (1,1)
Réaction allergique	2 (1,1)	— (—)
Syndrome grippal	— (—)	3 (1,7)
Douleurs aux membres	2 (1,1)	— (—)
Appareil digestif		
Gastro-entérite	8 (4,6)	10 (5,7)
Diarrhée	2 (1,1)	2 (1,1)
Maux de gorge	2 (1,1)	— (—)
Système endocrinien		
Diabète sucré	1 (0,6)	4 (2,3)
Point d'injection		
Masse au point d'injection	8 (4,6)	6 (3,4)
Réaction au point d'injection	5 (2,9)	6 (3,4)
Saignement au point d'injection	2 (1,1)	2 (1,1)
Métabolisme et nutrition		
Réaction hypoglycémique*	3 (1,7)	7 (4,0)
Hyperglycémie	1 (0,6)	3 (1,7)
Cétose	1 (0,6)	5 (2,9)
Lipodystrophie	2 (1,1)	2 (1,1)
Appareil locomoteur		
Fracture (non spontanée)	3 (1,7)	3 (1,7)
Troubles osseux	2 (1,1)	— (—)
Système nerveux		
Céphalées	6 (3,4)	5 (2,9)
Appareil respiratoire		
Infection des voies respiratoires supérieures	24 (13,8)	28 (16,0)
Pharyngite	13 (7,5)	15 (8,6)
Rhinite	9 (5,2)	9 (5,1)
Bronchite	6 (3,4)	7 (4,0)
Sinusite	5 (2,9)	5 (2,9)
Asthme	1 (0,6)	2 (1,1)
Aggravation de la toux	3 (1,7)	— (—)
Peau et annexes cutanées		
Dermatite fongique	1 (0,6)	2 (1,1)
Néoplasme cutané bénin	1 (0,6)	2 (1,1)
Eczéma	2 (1,1)	1 (0,6)
Zona	2 (1,1)	1 (0,6)
Urticaire	2 (1,1)	— (—)

* Les épisodes d'hypoglycémie sans gravité sont présentés séparément.

dépourvue de pic prononcé, permet de répondre aux besoins en insuline basale avec une seule injection quotidienne. LANTUS s'administre par injection sous-cutanée, 1 fois par jour. Le médicament peut être utilisé à n'importe quel moment de la journée, mais à la même heure chaque jour.

Les cibles glycémiques, les doses et l'horaire d'administration des antidiabétiques doivent être déterminés et ajustés en fonction de chaque patient.

Il peut être nécessaire d'ajuster la dose, par exemple, dans les cas suivants: modification de l'horaire d'administration, variation de poids, changement du mode de vie ou autre circonstance susceptible d'augmenter le risque d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hypoglycémie**). La présence d'une affection concomitante peut aussi nécessiter un ajustement de la dose (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Affections concomitantes**). Toute modification de la dose d'insuline doit se faire sous la surveillance d'un médecin.

La durée d'action prolongée de LANTUS dépend de son injection dans l'espace sous-cutané. LANTUS ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. L'administration intraveineuse de la dose usuelle sous-cutanée pourrait entraîner une hypoglycémie grave (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Dans les cas de glycémie mal équilibrée ou d'épisodes répétés d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie, il est important, avant de procéder à un ajustement posologique, de vérifier l'observance du patient et de revoir avec lui les régions et la technique d'injection, la manipulation des dispositifs d'injection et tout autre facteur pertinent susceptible d'être à l'origine de ces déséquilibres.

La surveillance glycémique est recommandée pour tous les patients diabétiques.

LANTUS ne doit pas être utilisé pour traiter l'acidocétose diabétique. Dans cette situation, on doit privilégier une insuline à courte durée d'action administrée par voie intraveineuse.

Posologie recommandée et ajustement posologique : Amorce du traitement par LANTUS : Dans des études cliniques menées auprès de patients atteints de diabète de type 2 n'ayant jamais reçu d'insuline, la dose de départ de LANTUS a été fixée à 10 U par jour, puis ajustée en fonction des besoins du patient (voir la section **ESSAIS CLINIQUES** de la monographie).

Remplacement de l'insuline par LANTUS : Quand on remplace une insuline à action intermédiaire ou prolongée par LANTUS, il peut être nécessaire d'ajuster le nombre d'unités et l'horaire d'administration de l'insuline à courte durée d'action ou de l'analogue à action rapide, ou encore la dose des hypoglycémifiants oraux en fonction du risque d'hypoglycémie. Dans les études cliniques prévoyant le remplacement de l'insuline humaine NPH ou de l'insuline humaine ultralente, administrées 1 f.p.j., par LANTUS administré 1 f.p.j., la dose initiale n'a habituellement pas été changée.

Cependant, dans les études où il s'agissait de passer de l'insuline humaine NPH administrée 2 f.p.j., à LANTUS administré 1 f.p.j., la dose initiale (U) a dû être généralement réduite d'environ 20% (par rapport au nombre d'U quotidiennes totales d'insuline humaine NPH), puis ajustée en fonction de la réponse du patient.

On recommande donc la mise en place d'un programme rigoureux de surveillance métabolique sous contrôle médical durant la période de substitution et les quelques semaines qui suivent. Il peut être nécessaire d'ajuster le nombre d'unités de l'insuline à courte durée d'action ou de l'analogue de l'insuline à action rapide, de même que l'horaire d'administration. Cette précaution est particulièrement nécessaire chez les patients qui ont acquis des anticorps anti-insuline humaine et qui doivent recevoir de fortes doses d'insuline, et elle s'impose avec tous les analogues de l'insuline. Ces patients peuvent avoir une réponse insulinique plus marquée à LANTUS.

L'amélioration de l'équilibre métabolique et l'augmentation consécutive de la sensibilité insulinique peuvent nécessiter un ajustement plus précis de la dose de LANTUS de même que des autres insulines ou des hypoglycémifiants oraux administrés en concomitance.

Administration : LANTUS doit être administré par injection sous-cutanée. On ne doit pas masser la région d'injection.

Comme avec toute autre insuline, on doit veiller à faire la rotation des points d'injection dans une même région d'administration (abdomen, cuisses ou partie supérieure des bras) d'une injection à l'autre. Les patients doivent être particulièrement vigilants quant à la rotation des points d'injection lorsqu'ils utilisent une insuline qui forme des microprécipités. On n'a pas relevé de différence d'absorption de l'insuline glargine au cours des essais cliniques selon la région d'injection (abdomen, cuisses ou partie supérieure des bras). Comme pour toute autre préparation d'insuline, l'exercice physique et d'autres variables peuvent modifier la vitesse d'absorption et donc le début et la durée d'action de LANTUS.

Préparation et manipulation : LANTUS est une solution claire; il ne s'agit pas d'une suspension.

Dans la mesure où la solution et son contenant le permettent, on doit examiner tout produit destiné à l'administration parentérale avant de l'administrer. On ne doit administrer LANTUS que si la solution est claire et incolore, exempte de particules visibles. Pour réduire au minimum le risque d'irritation locale au point d'injection, on recommande de laisser l'insuline atteindre la température ambiante avant de l'injecter.

Présentation en cartouche seulement: En cas de mauvais fonctionnement du stylo injecteur, on peut prélever LANTUS de la cartouche au moyen d'une seringue de 100 U pour l'injecter. **Il faut alors utiliser une nouvelle seringue stérile.**

Mélange et dilution : On ne doit pas mélanger LANTUS avec une autre insuline. Tout mélange risque de modifier le profil d'activité en fonction du temps de LANTUS et de causer des précipités dans la solution.

On ne doit pas diluer LANTUS. Toute dilution risque de modifier le profil d'activité en fonction du temps de LANTUS.

LANTUS (insuline glargine [ADN recombiné]) 100 unités par mL (100-U) est offert dans les formats suivants :

- Fioles de 10 mL.
- Cartouches de 3 mL, boîte de 5, à utiliser seulement avec les stylos injecteurs compatibles avec les cartouches LANTUS, conformément aux instructions du fabricant de ces dispositifs d'injection.
- Stylos injecteurs jetables préremplis SoloSTAR[®] de 3 mL, boîte de 5.

Les patients ayant participé aux essais cliniques sur LANTUS menés chez l'enfant avaient déjà reçu un traitement par l'insuline humaine NPH avant le début de l'étude, et ceux qui ont été randomisés dans le groupe de l'insuline humaine NPH ont entrepris l'étude selon le même schéma posologique que celui utilisé avant le début de l'étude. Cela pourrait être un facteur expliquant la plus grande fréquence des épisodes d'hypoglycémie observée dans le groupe traité par LANTUS pendant la période initiale d'ajustement posologique (mais non pas par la suite) au cours de ces essais, un accroissement des épisodes d'hypoglycémie étant à prévoir lors de la substitution d'une insuline à une autre et de l'ajustement de la dose de la nouvelle insuline.

Réaction au point d'injection : On a rapporté une fréquence plus élevée de douleur au point d'injection avec LANTUS qu'avec l'insuline humaine NPH (2,7 % avec l'insuline glargine vs 0,7 % avec l'insuline humaine NPH). En général, la douleur au point d'injection a été d'intensité légère et n'a pas nécessité l'arrêt du traitement. D'autres types de réactions au point d'injection pouvant avoir un lien de causalité avec le traitement sont survenus à la même fréquence tant avec l'insuline glargine qu'avec l'insuline humaine NPH.

Fonction visuelle : Le maintien de l'équilibre glycémique à long terme réduit le risque de progression de la rétinopathie diabétique. Cependant, comme avec toute autre insulinothérapie, l'intensification du traitement et l'amélioration rapide de l'équilibre glycémique peuvent entraîner une aggravation temporaire de la rétinopathie diabétique.

Chez les patients atteints d'une rétinopathie proliférative, en particulier si elle n'est pas traitée par photocoagulation, des épisodes d'hypoglycémie graves peuvent provoquer une amaurose temporaire.

Dans le cadre d'études cliniques, on a évalué les cas de rétinopathie à l'aide de rapports d'effets indésirables rétinien et de clichés rétinographiques. Le nombre d'effets indésirables rétinien signalés dans les groupes recevant LANTUS et l'insuline humaine NPH était comparable, que les patients soient atteints de diabète de type 1 ou de type 2. La progression de la rétinopathie était établie par rétinographie au moyen d'un protocole de graduation issu de la *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS). Lors d'une étude clinique à laquelle participaient des patients atteints de diabète de type 2, les clichés rétinographiques ont révélé une différence quant au nombre des sujets présentant une progression d'au moins 3 paliers dans l'échelle ETDRS au cours d'une période de 6 mois (7,5 % dans le groupe recevant LANTUS vs 2,7 % dans le groupe recevant l'insuline humaine NPH). On n'a pu établir la pertinence globale de ce résultat isolé en raison du petit nombre de participants à l'étude, de la courte période de suivi et du fait que ce résultat n'a pas été observé dans d'autres études cliniques.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Plusieurs substances peuvent modifier le métabolisme du glucose et donc nécessiter un ajustement de la dose d'insuline et une étroite surveillance glycémique.

Interactions médicament-médicament : Substances pouvant intensifier l'effet hypoglycémiant et la sensibilité à l'hypoglycémie : hypoglycémiantes oraux, inhibiteurs de l'ECA, disopyramide, fibrates, fluoxétine, IMAO, pentoxifylline, propoxyphène, salicylés, analogues de la somatostatine (p. ex., octréotide) et antibiotiques sulfamidés.

Substances pouvant atténuer l'effet hypoglycémiant : corticostéroïdes, danazol, diazoxide, diurétiques, sympathomimétiques (p. ex., épinéphrine, salbutamol et terbutaline), glucagon, isoniazide, dérivés de la phénothiazine, somatropine, hormones thyroïdiennes, œstrogènes, progestatifs (p. ex., contraceptifs oraux), inhibiteurs de protéase et antipsychotiques atypiques (p. ex., olanzapine et clozapine).

Par ailleurs, les bêtabloquants, la clonidine, les sels de lithium et l'alcool peuvent intensifier ou au contraire atténuer les effets hypoglycémiantes de l'insuline. La pentamidine peut causer une hypoglycémie, qui peut ensuite être suivie d'une hyperglycémie. En outre, sous l'influence de sympatholytiques comme les bêtabloquants, la clonidine, la guanéthidine et la réserpine, les signes d'hypoglycémie peuvent être moins marqués ou absents.

Autres interactions : Les interactions avec les aliments ou les produits à base d'herbes médicinales, de même que les effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire n'ont pas été documentés.

SURDOSAGE

Symptômes : L'administration d'une quantité excessive d'insuline par rapport à l'apport alimentaire, à la dépense énergétique, ou aux deux à la fois, risque d'entraîner une hypoglycémie grave, parfois prolongée, qui peut mettre la vie du patient en danger (voir la section **MISES EN GARDE** et **PRÉCAUTIONS**).

Traitement : Les épisodes d'hypoglycémie d'intensité légère peuvent habituellement être corrigés en prenant des glucides par voie orale. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie, l'horaire et la composition des repas ou le programme d'exercice physique.

Les épisodes plus sévères qui se soldent par un coma ou des convulsions, ou qui s'accompagnent d'une atteinte neurologique, peuvent être traités par l'administration intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon ou par l'injection intraveineuse d'une solution de glucose concentrée. On doit maintenir la surveillance du patient même après la normalisation apparente de son état et lui administrer au besoin des glucides pour éviter la réapparition de l'hypoglycémie.

Monographie du produit disponible sur demande ou à l'adresse www.sanofi-aventis.ca.

Administration
uniquotidienne



LANTUS[®] SoloSTAR[™]
insuline glargine

Copyright © 2008 sanofi-aventis. Tous droits réservés.
sanofi-aventis Canada Inc., Laval (Québec) H7L 4A8

CDN.GLA. 07.06.04F

Membre
R&D CCPP



sanofi aventis
L'essentiel c'est la santé.

En cent ans, le visage du Canada a changé.

Nous aussi.

Depuis la fondation de notre entreprise au Canada il y a près de 100 ans, notre pays a changé de visage, et les besoins des Canadiens en matière de santé ont évolué. Nous avons conçu des techniques et des produits novateurs qui ont changé la vie des diabétiques et ont contribué à réduire la mortalité cardiovasculaire, ainsi qu'à éradiquer des maladies telles que la variole, la polio et la diphtérie, permettant ainsi d'augmenter l'espérance de vie des Canadiens. Aujourd'hui, les 2 200 employés de notre division pharmaceutique de Laval et de notre division vaccins de Toronto ont recours à des méthodes et à des technologies révolutionnaires pour permettre de trouver des remèdes et des traitements aux maladies qui constituent les principaux problèmes de santé actuels. Une chose n'a pas changé : notre engagement à offrir des médicaments et des vaccins essentiels et novateurs qui permettent d'améliorer la santé et la qualité de vie des patients. Pour une raison simple : la santé est essentielle pour tous les Canadiens.

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

sanofi pasteur

La division vaccins du Groupe sanofi-aventis.


sanofi aventis
L'essentiel c'est la santé.

IL A MONTRÉ QU'IL PEUT SAUVER

ON A DÉMONTRÉ QUE PLAVIX AIDE
À SAUVER DES VIES EN PRÉSENCE D'IMÉSS^{1,2†‡}



IL A MONTRÉ QU'IL PEUT PROTÉGER

ON A DÉMONTRÉ SON EFFICACITÉ DANS LA PRÉVENTION
SECONDAIRE À LONG TERME DES ÉPISODES
ATHÉROTHROMBOTIQUES^{1,3†}



NOUVEAUX codes de
remboursement de la RAMQ révisés
Consultez le site ramq.gouv.qc.ca pour obtenir plus de détails

L'ajout de Plavix à 75 mg/jour à l'AAS et aux autres traitements standard en traitement d'urgence de l'IM aigu [a permis de prévenir] environ 9 décès, récurrences d'infarctus ou AVC additionnels par 1 000 patients traités pendant environ 2 semaines^{2§}.

PLAVIX a entraîné une réduction du risque relatif (RRR) de 7 % des décès toutes causes confondues; $p = 0,03$ (taux d'épisodes de 7,5 % sous PLAVIX et de 8,1 % sous placebo), et un RRR de 9 % des décès, des récurrences d'infarctus et des AVC combinés; $p = 0,002$ (taux d'épisodes de 9,2 % sous PLAVIX et de 10,1 % sous placebo)².

† Chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde aigu avec élévation du segment ST, on a montré que PLAVIX réduisait le taux relié au point d'aboutissement composé des décès toutes causes confondues et celui relié au point d'aboutissement regroupant les décès, les récurrences d'infarctus et les AVC ($n = 45\ 852$)^{1,2§}.

‡ PLAVIX à 75 mg/jour + AAS à 162 mg/jour.

IM, AVC ou maladie artérielle périphérique établie: L'emploi de PLAVIX est indiqué dans la prévention secondaire des événements athérombotiques (infarctus du myocarde, AVC et décès d'origine vasculaire) chez les patients atteints d'athérosclérose attestée par un AVC, un infarctus du myocarde ou une maladie artérielle périphérique établie.

Syndrôme coronarien aigu: PLAVIX associé à l'acide acétylsalicylique (AAS) est indiqué pour la prévention secondaire précoce et à long terme des épisodes athérombotiques (infarctus du myocarde, accident vasculaire ischémique, décès d'origine cardiovasculaire et (ou) ischémie réfractaire) chez les patients présentant un syndrôme coronarien aigu sans élévation du segment ST (angine instable ou infarctus du myocarde sans ondes Q). Ces bienfaits de PLAVIX ont été observés uniquement chez les patients qui recevaient de l'AAS en concomitance, en plus des autres traitements standard, de même que chez les patients qui faisaient l'objet d'un traitement médical ou qui avaient subi une intervention coronarienne percutanée (avec ou sans endoprothèse vasculaire) ou un pontage aortocoronarien.

Chez les patients atteints d'athérosclérose attestée par¹ :

- un AVC
- un infarctus du myocarde
- une maladie artérielle périphérique (MAP) établie

PLAVIX est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité au médicament, à tout autre ingrédient du produit ou à tout composant du flacon, chez ceux présentant une hémorragie en poussée évolutive, telle que l'ulcère gastro-duodénal ou l'hémorragie intracrânienne, ou en cas d'atteinte hépatique grave ou d'ictère cholestasique.

PLAVIX doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ou modérée et chez ceux atteints d'insuffisance hépatique modérée pouvant présenter une diathèse hémorragique. PLAVIX est contre-indiqué en cas d'atteinte hépatique grave ou d'ictère cholestasique.

Chez les patients ayant subi depuis peu un accès ischémique transitoire (AIT) ou un AVC, qui sont exposés à un risque élevé de complications ischémiques, l'association aspirine-PLAVIX ne s'est pas révélée d'efficacité supérieure à la monothérapie par PLAVIX; toutefois, le traitement d'association a entraîné une hausse du nombre de saignements majeurs (consulter la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES de la monographie du produit).

Lors des études cliniques contrôlées, les réactions indésirables les plus fréquentes ($\geq 1\%$) liées à l'emploi de PLAVIX (associé ou non à l'AAS) ont été les hémorragies et les troubles hémorragiques, y compris le purpura, les éruptions cutanées, la dyspepsie, les douleurs abdominales et la diarrhée.

¶ Étude internationale, à répartition aléatoire, à l'insu et contrôlée par placebo ayant comparé l'administration de PLAVIX à 75 mg/jour à celle de l'AAS à 325 mg/jour, pendant une période allant jusqu'à 3 ans ($n = 19\ 185$)³.

sanofi aventis



Bristol-Myers Squibb

Un accord entre sanofi-aventis et Bristol-Myers Squibb pour le développement et la commercialisation du clopidogrel, une molécule issue de la recherche de sanofi-aventis.

Member
(R&D) CCPP

CDN.CLO.07.09.04F

Plavix
Clopidogrel 75mg



Veillez consulter l'information posologique
en bref et les paramètres d'études à la page