



# Bulletin Canadien sur les effets indésirables des médicaments



## Programme des produits thérapeutiques

Dans ce numéro:

- Réactions hématologiques graves associées à la ticlopidine - mise à jour
- Les antagonistes des récepteurs des leukotriènes: effets indésirables soupçonnés
- Communiqué

### Réactions hématologiques graves associées à la ticlopidine – mise à jour

Le chlorhydrate de ticlopidine est un dérivé de la thienopyridine qui inhibe l'agrégation plaquettaire de façon irréversible en bloquant la fixation fibrinogène-plaquettes provoquée par l'adénosine-diphosphate<1,2>. La vente de ce médicament a été approuvée pour la première fois au Canada en 1991 et il est indiqué «pour réduire le risque d'un premier ou d'un autre accident vasculaire cérébral chez les patients qui ont fait l'expérience d'au moins un des événements suivants : un accident vasculaire cérébral thrombo-embolique constitué, un accident vasculaire cérébral mineur, un déficit neurologique ischémique réversible ou une ischémie cérébrale transitoire y compris une cécité monoculaire transitoire»<1>. Les autres utilisations qui ne figurent pas dans la monographie du produit visent à réduire le risque d'infarctus du myocarde chez les patients qui ont une angine instable<3>, améliorer la perméabilité dans des pontages veineux visant à traiter une maladie vasculaire périphérique<4>, traiter une claudication intermittente et, conjugué à l'AAS, prévenir la formation de caillots après la pose de tuteurs coronariens<2>.

On a établi un lien entre la ticlopidine et des effets indésirables graves ou mortels, y compris les suivants : purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT)<5,6>, thrombocytopénie<7>, aplasie de la moelle osseuse<8,9>, anémie<8,9>, pancytopenie<8-10>, agranulocytose<6,7> et neutropénie<7>. Des déclarations récentes ont attiré l'attention sur le risque accru de PTT associé à l'utilisation de ticlopidine après la pose de tuteurs coronariens<2,6>. Une étude rétrospective récente portant sur 43 322 patients qui ont reçu des tuteurs a révélé un cas de PTT pour 4 814 patients (0,02 %)<2>.

Entre juillet 1991 et juin 1999, le Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM) a reçu 464 notifications d'effets indésirables associés à l'utilisation de la ticlopidine, dont 138 portaient sur des effets indésirables de nature hématologique (Tableau 1).

Le PCSEIM a aussi analysé les notifications portant sur l'utilisation de la ticlopidine chez des patients qui avaient subi une angioplastie coronarienne seule ou avec pose de tuteurs (Tableau 2). Treize des 32 notifications repérées portaient sur des désordres plaquettaires, des problèmes de saignement ou des troubles de la coagulation, et 4 sur la granulocytopenie ou l'agranulocytose, ce qui donne au total 17 notifications indiquant des effets hématologiques graves ou mortels.

Le nombre d'effets indésirables graves et mortels que révèlent les notifications présentées au PCSEIM est conforme aux risques connus associés à la ticlopidine. On recommande une surveillance hématologique de la numération leucocytaire, ainsi qu'une numération différentielle et plaquettaire dès le début de la thérapie et à toutes les 2 semaines jusqu'à la fin du traitement. Si le traitement a été interrompu, il faudrait effectuer une numération globulaire complète supplémentaire avec numération différentielle 2 semaines après l'interruption du traitement parce que la demi-vie de la ticlopidine est longue (demi-vie d'élimination terminale : 4 à 5 jours)<1>. On a toutefois signalé des effets hématologiques moins d'une semaine après le début du traitement à la ticlopidine et jusqu'à 19 jours après la fin du traitement<2,5>. Steinhubl et ses collaborateurs<2> se demandent si la surveillance routinière des numérations globulaires est susceptible de «démasquer un PTT avant qu'elle se manifeste cliniquement». C'est pourquoi on recommande de conseiller les patients au sujet des premiers signes avertisseurs de problèmes hématologiques, y compris des signes d'infection, de saignement ou de déficience neurologique<2,7>.

**Tableau 1 : Effets hématologiques indésirables associés à l'utilisation de ticlopidine signalés au PCSEIM entre juillet 1991 et juin 1999**

Effets indésirables	N <sup>bre</sup> de notifications* (et n <sup>bre</sup> de décès)
Granulocytopénie, leucopénie ou agranulocytose	72 (3)
Pancytopénie (ou tableau pancytopénique†)	15 (6)
Purpura thrombocytopénique thrombotique	7
Coagulation intravasculaire disséminée	1 (1)
Purpura thrombocytopénique	1
Thrombocytopénie	12 (2)
Thrombocytopénie avec granulocytopénie	5
Thrombocytopénie avec anémie	3
Granulocytopénie avec anémie	5
Anémie	6
Saignement avec ou sans anémie	9 (3)‡
Lymphopénie	2
<b>Total</b>	<b>138 (15)</b>

Note : PCSEIM = Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments.

\*Chaque notification est incluse dans une seule catégorie d'effet indésirable.

†Thrombocytopénie, granulocytopénie/leucopénie et anémie.

‡Un décès n'avait aucun rapport avec l'administration de médicaments et dans un autre cas, on a établi un lien avec un syndrome hépatorenal et une nécrose hépatique.

**Tableau 2 : Sommaire des effets indésirables chez des patients recevant de la ticlopidine qui avaient subi une angioplastie coronarienne ou une angioplastie coronarienne avec insertion de tuteurs**

Effets indésirables	Intervention; n <sup>bre</sup> de notifications		
	Angioplastie	Angioplastie avec insertion de tuteurs	Total
Purpura thrombocytopénique thrombotique	1	2	3
Thrombocytopénie	1	7	8
Hémorragie		2	2
Granulocytopénie	1	2	3
Agranulocytose		1	1
Autre*	6	9	15
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>23</b>	<b>32</b>

\*Inclut les notifications qui ne contiennent pas de réactions hématologiques.

Rédigé par : Heather Dunlop, BNSc, MLIS, Bureau de la surveillance des médicaments, avec l'aide de Karen Siu, candidate au doctorat, Département de pharmacie, Université Montpellier I.

#### Références

1. 'Ticlid<sup>MD</sup> (chlorhydrate de ticlopidine) : inhibiteur de la fonction plaquettaire' [monographie du produit]. Mississauga (Ont.) : Hoffmann-La Roche; 1998.
2. Steinhubl SR, Tan WA, Foody JM, Topol EJ. Incidence and clinical course of thrombotic thrombocytopenic purpura due to ticlopidine following coronary stenting. *'JAMA'* 1999;281(9):806-10.
3. Balsano F, Rizzon P, Violi F, Scrutinio D, Cimminiello C, Aguglia F, et al. Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina. *'Circulation'* 1990;82:17-26.
4. Becquernin JP. Effect of ticlopidine on the long-term patency of saphenous vein bypass grafts in the legs. *'N Engl J Med'* 1997;337:1726-31.
5. Bennett CL, Weinberg BS, Rozenberg-Gen-Dror K, Yarnold PR, Kwaan HC, Green D. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. *'Ann Intern Med'* 1998;128:541-4.
6. Chen DK, Kim JS, Sutton DMC. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine use: a report of 3 cases and review of the literature. *'Arch Intern Med'* 1999;150:311-4.
7. Szto GY, Linnemeier TJ, Ball MW. Fatal neutropenia and thrombocytopenia associated with ticlopidine after stenting. *'Am J Cardiol'* 1999;83(1):138-9.
8. Love BB, Biller J, Gent M. Adverse hematological effects of ticlopidine: prevention, recognition and management. *'Drug Safety'* 1998;19(2):89-98.
9. Barnett HJM, Eliasziw M, Meldrum HE. Prevention of ischemic stroke [lettre]. *'N Engl J Med'* 1995;333:460.
10. Gill S, Majumdar S, Brown NE, Armstrong PW. Ticlopidine-associated pancytopenia: implications of an acetylsalicylic acid alternative. *'Can J Cardiol'* 1997;13(10):909-13.

## **Les antagonistes des récepteurs des leukotriènes: effets indésirables soupçonnés**

Les cystéinyl-leukotriènes sont des médiateurs inflammatoires qui se fixent aux récepteurs des cystéinyl-leukotriènes que l'on trouve dans les voies respiratoires humaines et provoquent certaines réactions des voies respiratoires, y compris la bronchoconstriction, la sécrétion de mucus, la perméabilité vasculaire et le recrutement d'éosinophiles<1>. Le zafirlukast (Accolate<sup>MD</sup>) et le montélukast sodique (Singulair<sup>MD</sup>), vendus au Canada depuis novembre 1997 et août 1998 respectivement, sont des antagonistes compétitifs des récepteurs des cystéinyl-leukotriènes. Le zafirlukast est indiqué pour le traitement préventif et chronique de l'asthme chez les patients âgés de 12 ans et plus<2>. Le montélukast est indiqué pour la prévention et le traitement à long terme de l'asthme, le traitement des patients asthmatiques souffrant d'intolérance à l'AAS et la prévention de la bronchoconstriction provoquée par l'exercice chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 14 ans et chez les adultes de 15 ans et plus<1>.

Le 1<sup>er</sup> juin 1999, le PCSEIM avait reçu 41 notifications d'effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation du zafirlukast et 22 associés à l'utilisation du montélukast. Cet article décrit un effet indésirable grave et rare associé à l'utilisation de ces agents, des interactions médicamenteuses et des effets indésirables imprévus signalés au PCSEIM.

### **Troubles éosinophiles**

De rares cas de troubles éosinophiliques sont survenus lors de l'utilisation de ces médicaments<1,2>. On a signalé les effets indésirables suivants : une éosinophilie, une vasculite, une aggravation des symptômes pulmonaires, des complications cardiaques et/ou neuropathie, qui se manifestent parfois sous forme de syndrome de Churg-Strauss, et une vasculite éosinophile généralisée<2>. Ce n'est pas évident si ces incidents indésirables sont liés à l'utilisation des antagonistes des récepteurs des leukotriènes ou si le syndrome clinique est démasqué par la réduction ou le retrait des stéroïdes systémiques<3>. Le syndrome éosinophilique s'est manifesté chez des patients atteints d'asthme stéroïdodépendant qui n'ont pas utilisé le zafirlukast lorsque leur dose de stéroïdes a diminuée ou a été supprimée<4>. Ce syndrome s'est aussi manifesté chez des patients asthmatiques qui recevaient du zafirlukast après l'arrêt d'un traitement aux corticostéroïdes<5>. On a aussi signalé le syndrome de Churg-Strauss chez des patients traités au zafirlukast qui ne recevaient pas de traitement aux stéroïdes systémiques<6,7>. Même si les causes exactes de ce syndrome rare ne sont toujours pas élucidées, les médecins devraient être conscients de la possibilité de vasculite et d'éosinophilie dans de telles circonstances.

Le PCSEIM a reçu 5 notifications où l'on a signalé les termes «vasculite» ou «vasculite allergique» de concert avec d'autres réactions. Quatre de ces cas étaient associés à l'utilisation du zafirlukast seulement, et dans un cas, on a mentionné à la fois le zafirlukast et le montélukast comme médicaments soupçonnés, mais le patient prenait du montélukast au moment de l'effet indésirable. Le diagnostic déclaré dans chacun de ces 5 cas était le suivant : maladie de Churg-Strauss, syndrome de Churg-Strauss possible, syndrome d'hyperéosinophilie/vasculite, vasculite allergique d'origine médicamenteuse (syndrome de Churg-Strauss et asthme documentés dans les antécédents) et polyarthrite/vasculite allergique. On a aussi signalé une éosinophilie dans les 3 premiers cas.

On a signalé une éosinophilie sans vasculite dans un cas chez une femme de 66 ans qui prenait du zafirlukast contre une bronchopneumopathie obstructive chronique. Une éosinophilie est survenue (numération des éosinophiles,  $1280 \times 10^6/L$ , normalement  $50-250 \times 10^6/L$ ), ainsi qu'un infarctus du myocarde, des douleurs à la poitrine, une élévation du segment ST, une péricardite, des démangeaisons et une éruption maculopapuleuse.

### **Interactions médicamenteuses**

Comme le montélukast et le zafirlukast sont tous deux métabolisés par le système de l'enzyme cytochrome P450, il pourrait y avoir interaction médicamenteuse avec de nombreux agents. Le montélukast est métabolisé par le cytochrome P450 3A4 et 2C9<1>. Au cours d'études sur des interactions médicamenteuses, la dose clinique recommandée de montélukast n'a pas eu d'effet clinique important sur la pharmacocinétique des médicaments suivants : théophylline, prednisone, prednisolone, contraceptifs oraux (éthinyloestradiol/noréthindrone 35/1), terféndine, digoxine et warfarine<1>. Le zafirlukast est métabolisé par le cytochrome P450 2C9 et inhibe le P450 3A4 et 2C9 à des concentrations sériques proches des concentrations plasmatiques atteintes cliniquement<2>. L'administration simultanée de warfarine et de zafirlukast provoque des augmentations du temps de prothrombine (temps de Quick) significatives sur le plan clinique<2>. On signale que l'érythromycine, l'AAS, la théophylline et la terféndine ont un effet sur les concentrations du zafirlukast<2>. On indique dans la monographie du produit que la théophylline peut réduire les taux plasmatiques du zafirlukast sans avoir d'effet sur ceux de la théophylline, mais il existe au moins un cas publié d'interaction grave entre le zafirlukast et la théophylline, où les taux sériques de théophylline ont atteint un niveau toxique

peu après l'ajout du zafirlukast au traitement<8>. Cette interaction médicamenteuse est réapparue lorsque l'on a provoqué de nouveau les 2 médicaments après l'interruption du traitement. Les auteurs laissent entendre qu'on a atteint chez le patient en question une concentration sérique de zafirlukast suffisamment élevée pour inhiber le cytochrome P450 1A2, qui métabolise la théophylline avec le P450 2E1<8>.

Le PCSEIM a reçu 2 notifications portant sur des interactions médicamenteuses associées à l'utilisation du zafirlukast. Le premier cas était celui d'une femme âgée de 40 ans qui prenait de la carbamazépine depuis des années (antécédents de paralysie cérébrale, d'hypertension et d'asthme). Environ une semaine après le début d'un traitement au zafirlukast (20 mg 2 fois par jour), le taux sanguin de carbamazépine a «doublé» chez la patiente. Elle a commencé un traitement au diltiazem, qui peut aussi faire augmenter les taux sériques de carbamazépine, 6 semaines avant de commencer à prendre du zafirlukast sans indication d'effet indésirable. Le problème s'est résolu lorsqu'elle a cessé de prendre le zafirlukast, et la dose de carbamazépine a été retenue jusqu'à ce que le taux de carbamazépine revienne à la normale.

Le deuxième cas est complexe parce qu'il porte sur 3 médicaments soupçonnés – cisapride, néfazodone et zafirlukast – et de nombreux médicaments pris simultanément, y compris la théophylline. La patiente âgée de 37 ans avait des antécédents d'asthme, de dépression, de reflux gastro-œsophagien et d'hypertension. Elle était hospitalisée à la suite d'une intervention chirurgicale de fundoplicature. Elle est morte après avoir reçu 4 doses de cisapride (20 mg 2 fois par jour). La patiente n'avait pas d'antécédents de problèmes cardiaques et son taux de théophylline (10 mg/L) se situait à l'intérieur de la plage thérapeutique (10-20 mg/L). Les taux sanguins de cisapride étaient de 170 ng/mL à l'autopsie. La monographie sur le Prepulsid<sup>MD</sup> indique qu'une dose de cisapride de 10 mg 3 fois par jour produit des taux plasmatiques stables de 20 à 40 ng/mL avant la dose matinale et des taux de pointe le soir de 50 à 100 ng/mL. La néfazodone et le zafirlukast sont tous deux reconnus pour inhiber l'enzyme cytochrome P450 3A4, le principal agent métabolisant du cisapride.

#### **Autres effets indésirables imprévus**

- On a signalé une tachycardie associée à l'utilisation de montélukast chez 5 patients. Dans 4 de ces cas, la tachycardie a constitué le seul effet indésirable notifié. Ces patients avaient 8, 9 et 13 ans (âge non déclaré dans un cas). Dans le cinquième cas, une tachycardie et des

vomissements, des frissons, des maux de tête, une hyperglycémie et une hypertension sont apparus subitement chez un patient âgé de 26 ans 2 heures après la première dose de montélukast. Ce patient avait des antécédents d'asthme non contrôlé (traité au moyen de Theo-Dur<sup>MD</sup>, de Pulmicort<sup>MD</sup> et d'ipratropium), d'hypertension, d'élévation du cholestérol et de la glycémie.

- On a signalé une alopécie associée à l'utilisation du zafirlukast chez 4 patients. Dans un cas, une fillette de 8 ans a cessé de prendre le médicament parce qu'elle perdait ses cheveux et l'on a entrepris par la suite un traitement au montélukast (5 mg/j). La patiente a aussi commencé à perdre ses cheveux dans les 2 semaines suivant le début du traitement au montélukast, mais l'alopécie est disparue en un mois, même si l'on a maintenu le traitement au montélukast. Dans les 3 autres cas (sujets âgés de 35 à 47 ans; une femme, 2 de sexe inconnu), on a interrompu le traitement au zafirlukast à cause de la perte de cheveux.
- Des symptômes semblables à la fibromyalgie (inflammation et douleurs articulaires, douleur au dos, au cou et à l'épaule) ont fait leur apparition chez une femme moins de 3 jours après le début d'un traitement au zafirlukast et sont disparus avec l'administration de prednisone orale prescrite contre l'asthme plus de 2 mois après l'interruption du traitement au zafirlukast.
- Une éruption a fait son apparition chez un homme la première et la deuxième fois qu'il a essayé de prendre du zafirlukast, et les symptômes suivants ont fait leur apparition 2 mois après l'interruption du traitement au zafirlukast : myalgie, malaise, élévation du taux de sédimentation des érythrocytes, résultats anormaux des tests de fonction hépatique, élévation du taux sanguin de créatinine, élévation du taux de fer sérique, photophobie et uvéite.
- Des symptômes de stéatose hépatique, d'élévation des enzymes hépatiques, d'élévation du cholestérol sérique, d'hypertriglicéridémie, d'hyperlipémie et d'œdème ont fait leur apparition chez un homme traité au montélukast. Il prenait en même temps du Dyazide<sup>MD</sup>, du Becloforte<sup>MD</sup> et du salbutamol.
- Les mouvements des yeux et de la tête et un «gel» de l'expression faciale diagnostiqué comme un tic ont fait leur apparition 2 à 3 semaines après le début d'un traitement au montélukast à raison de 5 mg/j au coucher chez une fillette



de 6 ans. Un électroencéphalogramme a produit des lectures normales et le seul médicament pris en même temps par la patiente était l'ipratropium (1000 µg/j par nébuliseur), traitement entrepris 2 semaines avant le traitement au montélukast. La patiente s'est rétablie sans traitement après avoir cessé de prendre le montélukast.

D'autres déclarations portant sur des effets indésirables imprévus ne comportaient pas suffisamment de renseignements pour permettre une évaluation, mais le PCSEIM continue de suivre la situation.

Pour le moment, on suppose que le risque d'effets indésirables s'applique également à tous les antagonistes des récepteurs des leukotriènes parce qu'on ne dispose pas de suffisamment de renseignements pour comparer ces agents. Smith<9> a déclaré que l'expérience initiale de l'utilisation des antileukotriènes révèle une toxicité limitée et ce qui semble constituer un ratio thérapeutique/toxique favorable, mais qu'il faut toutefois exposer davantage de patients qui ont des caractéristiques différentes pendant des périodes plus longues pour étayer cette impression initiale. Comme dans le cas de toute catégorie nouvelle de médicaments lancés sur le marché, les effets indésirables peu fréquents ou qui se produisent dans des populations non étudiées au cours d'études cliniques peuvent faire leur apparition au cours de la période après la mise en marché et c'est pourquoi on encourage la déclaration spontanée des effets indésirables imprévus ou graves.

**Cet article ne constitue pas une analyse de tous les effets indésirables des médicaments ou des interactions médicamenteuses déclarés dans les écrits ou au PCSEIM. Il faut consulter les monographies des produits pour les effets indésirables ou les interactions médicamenteuses documentés.**

Rédigé par : Marielle McMorran, BSc (Pharm), Bureau de la surveillance des médicaments

**Références**

1. 'Singulair®, comprimés de montélu kast (sous forme de montélu kast sodique)' [monographie du produit]. Kirkland (Qué.) : Merck Frosst Canada; 1999.
2. 'Accolate®, zafirlukast tablets' [monographie du produit]. Mississauga (Ont.) : Zeneca Pharma; 1997.
3. Wenzel SE. Antileukotriene drugs in the management of asthma. 'JAMA' 1998;280(24):2068-9.
4. Churg A, Churg J. Steroids and Churg-Strauss syndrome. 'Lancet' 1998;352:32-3.
5. Wechsler ME, Garpestad E, Flier SR, Kocher O, Weiland DA, Polito AJ, et al. Pulmonary infiltrates, eosinophilia, and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawal in patients with asthma receiving zafirlukast. 'JAMA' 1998;279(6):455-7.
6. Green RL, Vayonis AG. Churg-Strauss syndrome after zafirlukast in two patients not receiving systemic steroid treatment. 'Lancet' 1999;353:725-6.
7. Katz RS, Papernik M. Zafirlukast and Churg-Strauss syndrome. 'JAMA' 1998;279(24):1949; discussion 1950.
8. Katial RK, Stelzle RC, Bonner MW, Marino M, Cantilena LR, Smith LJ. A drug interaction between zafirlukast and theophylline. 'Arch Intern Med' 1998;158(15):1713-5.
9. Smith LF. A risk-benefit assessment of antileukotrienes in asthma. 'Drug Safety' 1998;19(3):205-18.

## COMMUNIQUÉ

Cette chronique vise à sensibiliser davantage le lecteur à des EIM signalés récemment au PCSEIM. Les cas suivants ont été choisis à cause de leur gravité ou du fait que les réactions ne sont pas mentionnées dans la monographie du produit. Nous espérons qu'ils pourront favoriser la notification d'autres cas d'EIM rapidement. (La terminologie utilisée pour décrire les réactions est fondée sur le dictionnaire des EIM de l'Organisation mondiale de la santé et l'utilisation du «terme préconisé».)

### **Ropinirole (Requip<sup>MD</sup>): troubles du sommeil**

On a signalé au PCSEIM une crise subite de sommeil associée à l'utilisation de ropinirole, agoniste dopaminergique non ergolinique indiqué dans le traitement de la maladie de Parkinson.

**Si vous observez des cas comparables ou tout autre événement grave, nous vous serions gré de les signaler à l'Unité de la notification des effets indésirables des médicaments, Division de l'évaluation continue, Bureau de la surveillance des médicaments, Indice de l'adresse 0201C2, Ottawa (Ontario) K1A 1B9; télécopieur : 613 957-0335; ou à un centre régional EIM participant. Le formulaire de notification des EIM est disponible sur le site Web suivant:**

[www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/forms/adverse\\_f.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/forms/adverse_f.pdf)

<p><b>Colombie-Britannique</b> Centre régional EIM de la Colombie-Britannique Att: Centre d'information sur les médicaments et les poisons de la Colombie-Britannique 1081, rue Burrard Vancouver BC V6Z 1Y6 tél. 604 682-2344 ext.62126 télé. 604 806-8262 adr@dpic.bc.ca</p> <p><b>Saskatchewan</b> Centre régional Sask EIM Service téléphonique d'information sur les médicaments Collège de pharmacie et nutrition Université de Saskatchewan 110 Science Place Saskatoon SK S7N 5C9 tél. 306 966-6340 ou 800 667-3425 télé. 306 966-6377 vogt@duke.usask.ca</p>	<p><b>Ontario</b> Centre régional EIM de l'Ontario Centre d'information pharmaceutique LonDIS London Health Sciences Centre 339, rue Windermere London ON N6A 5A5 tél. 519 663-8801 télé. 519 663-2968 adr@lhsc.on.ca</p> <p><b>Québec</b> Centre régional EIM du Québec Centre d'information pharmaceutique Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal 5400, boul. Gouin ouest Montréal QC H4J 1C5 tél. 514 338-2961 ou 888 265-7692 télé. 514 338-3670 cip.hscm@sympatico.ca</p>	<p><b>Nouveau-Brunswick, Nouvelle-Écosse, l'Île-du-Prince-Édouard et Terre-Neuve</b> Centre régional EIM de l'Atlantique Centre d'information sur les médicaments Queen Elizabeth II Health Sciences Centre Ste. 2421, 1796, rue Summer Halifax NS B3H 3A7 tél. 902 473-7171 télé. 902 473-8612 rxkls1@qe2-hsc.ns.ca</p> <p><b>Autres provinces et territoires</b> Unité nationale des EIM Division de l'évaluation continue Bureau de la surveillance des médicaments Édifice finance Pré Tunney Indice de l'adresse 0201C2 Ottawa ON K1A 1B9 tél. 613 957-0337 télé. 613 957-0335 cadmp@hc-sc.gc.ca</p>
---	--	---

## Canada

Ce bulletin sur les effets indésirables des médicaments est produit et financé par le Programme des produits thérapeutiques, Santé Canada, et publié régulièrement dans le JAMC. La version électronique peut-être consultée à la rubrique Publications, à l'adresse [www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut](http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut)

**Veillez noter** : Un système de notification volontaire repose sur l'intuition, la réflexion latérale et l'ouverture d'esprit. C'est pourquoi on ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables des médicaments (EIM) à l'égard desquels on n'a pas établi de lien de cause à effet prouvé. Comme les EIM sont loin d'être suffisamment signalés et comme on ne peut établir de lien de cause à effet précis, ces renseignements ne devraient pas être utilisés pour évaluer l'incidence des effets indésirables. Les EIM sont néanmoins une source précieuse de signaux nouveaux et non documentés possibles. C'est pourquoi, Santé Canada n'assume aucune responsabilité en ce qui a trait à l'exactitude ou à la fiabilité de l'information sur les EIM contenus dans les articles du Bulletin.

**Rédactrices du Bulletin** : Ann Sztuke-Fournier, BPharm, et Marielle McMorran, BSc(Pharm), Bureau de la surveillance des médicaments.

Nous remercions de leurs observations précieuses le Comité consultatif d'experts sur la pharmacovigilance, les centres régionaux de notification des effets indésirables des médicaments et le Programme des produits thérapeutiques.

© Sa majesté la Reine du Chef du Canada, 1999. Cette publication peut être reproduite sans autorisation à condition d'indiquer la source en entier.