

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Publiée par The Medical Letter, Inc. • 1000 Main Street, New Rochelle, NY 10801 • Une publication à but non lucratif

Volume 32, No. 1 (ML 1283)
5 mai 2008

www.medicalletter.org

ÉGALEMENT DANS CE NUMÉRO

Nilotinib (*Tasigna*) contre la LMC.....page 2
Pour les patients qui ne tolèrent pas ou qui sont résistants à l'imatinib (*Gleevec*).

Tadalafil (*Cialis*), une fois par jour contre la dysfonction érectile.....page 3
À une dose plus faible que celle utilisée au besoin.

EN BREF: Prophylaxie méningococcique

Le CDC des Etats-Unis a récemment rapporté que des souches de *Neisseria meningitidis* résistantes aux fluoroquinolones ont été détectées pour la première fois aux Etats-Unis dans une région autour des frontières du Dakota du Nord et du Minnesota (CDC. MMWR, 22 février 2008). Ces souches isolées faisaient toutes partie du sérogroupe B, pour lequel les vaccins méningococciques (Lettre Médicale 2005; 29:5) n'offrent pas de protection. Des souches *N. Meningitidis* résistantes aux fluoroquinolones n'ont pas été rapportées jusqu'à ce jour par l'Agence de Santé Publique de Canada. Comme beaucoup de laboratoires ne testent pas la susceptibilité antimicrobienne des *N. meningitidis*, il est possible qu'une telle résistance soit plus largement répandue.

Une dose unique de 500 mg de ciprofloxacine (*Cipro*, et autres) a été utilisée comme prophylaxie après un contact rapproché avec des patients infectés. La rifampine (*Rifadin*, et autres) par voie orale, à une dose de 600 mg (10 mg/kg chez les enfants) toutes les 12 heures, pendant 2 jours, une injection IM unique de 250 mg (125 mg chez les enfants) de céftriaxone (*Rocephin*, et autres) ou une dose orale unique de 500 mg (10 mg/kg chez les enfants) d'azithromycine (*Zithromax*, et autres) sont des alternatives raisonnables.

Simcor: Une combinaison de niacine/simvastatine

La FDA a approuvé la commercialisation d'une deuxième combinaison à doses fixes de niacine à libération prolongée (*Niaspan*) avec une statine générique. La combinaison *Niaspan/simvastatine* (*Simcor* – Abott; non approuvé au Canada) a reçu l'approbation pour une utilisation chez des patients avec une hypercholestérolémie ou une dyslipidémie mixte (LDL-cholestérol augmenté, HDL-cholestérol bas et des triglycérides augmentés). La combinaison *Niaspan/lovastatine* (*Advicor*) à été commercialisée précédemment pour les mêmes indications.¹

STATINES — Les statines sont plus efficaces que les autres médicaments pour abaisser le LDL-C, et elles abaissent également les triglycérides. La plupart des statines n'augmentent le HDL-C que de manière modeste. Les statines présentent des différences liées aux dosages en ce qui concerne la diminution du LDL-C. Une dose de 20 mg de lovastatine abaisse habituellement le LDL-C de 25%-30%; une dose maximale de 80 mg l'abaisse de 35%-40%. Une dose de 20 mg de simvastatine diminue le LDL-C de 35%-40%; une dose maximale de 80 mg l'abaisse de 45%-50%.²

NIACINE — En plus de la préparation à libération prolongée, la niacine est disponible en vente libre sous forme d'un comprimé à libération immédiate et d'un comprimé-retard. L'apparition d'un flush du visage a été un problème avec les préparations à libération immédiate et la survenue d'une hépatotoxicité avec des doses élevées du comprimé-retard; la rougeur est moins fréquente et l'hépatotoxicité est rarement survenue avec la niacine à libération prolongée.

ÉTUDES CLINIQUES — L'approbation par la FDA du *Simcor* a été basée sur une étude non publiée (SEA-COAST), présentée en novembre 2007 lors de la réunion de l'American Heart Association³ et résumée dans la notice

Tableau 1. Combinaisons de niacine/statine

Médicaments	Dosage des Comprimés	E.U. Coût ¹	CAN Coût ²
Combinaisons à doses fixes			
Niacine ER/ simvastatine – <i>Simcor</i> (Abbott)	500 mg/20 mg 750 mg/20 mg 1000 mg/20 mg	\$68,53 97,64 121,07	N.D. N.D. N.D.
Niacine ER/ lovastatine – <i>Advicor</i> (Oryx; Abbott aux E.U.)	500 mg/20 mg 750 mg/20 mg ³ 1000 mg/20 mg 1000 mg/40 mg	94,96 101,87 109,21 126,44	\$39,28 N.D. 44,04 59,88
Médicaments individuels			
Niacine ER – <i>Niaspan</i> (Oryx; Abbott aux E.U.)	500 mg 750 mg 1000 mg	68,53 97,64 121,07	35,86 35,86 35,86
Simvastatine – générique	20 mg 40 mg	27,99 27,99	41,58 41,58
<i>Zocor</i> (Merck)	20 mg 40 mg	139,99 135,33	74,67 74,67

N.D. Non disponible au Canada

1. Prix pour 30 comprimés, selon *Red Book Update* avril 2008. Prix de *Zocor* et simvastatine générique selon drugstore.com. Consulté le 31 mars 2008.

2. Prix pour 30 comprimés, selon un grossiste national (prix à l'Ontario, janvier 2008)

3. Dosage non disponible au Canada.

insérée dans l'emballage. Parmi 641 patients avec une hyperlipidémie et une dyslipidémie mixte, toutes les doses de la combinaison produisaient, après 24 semaines, un abaissement plus grand du LDL-C une augmentation significativement plus grande du HDL-C et une diminution plus grande des triglycérides que 20 mg de simvastatine seule.

Une étude plus ancienne, sur 3 ans, en double aveugle, chez 160 patients avec une maladie coronarienne, un HDL-C bas et un LDL-C normal a trouvé que la simvastatine donnée avec une autre niacine à libération contrôlée (*Slo-Niacin*; non approuvé au Canada), diminuait de manière substantielle le LDL-C et augmentait le HDL-C, améliorait les sténoses coronariennes et diminuait de manière significative la survenue d'un premier événement cardiovasculaire, comparé au placebo ou aux antioxydants.⁴

EFFETS INDÉSIRABLES — Le flush du visage, une dyspepsie, un prurit, des céphalées et des douleurs dorsales ont été les effets indésirables les plus fréquents avec *Simcor*.

POSOLOGIE ET COÛT — Comme avec n'importe quelle préparation à libération prolongée de niacine, le *Simcor* devrait être administré au moment du coucher avec une collation pauvre en graisse, en commençant le traitement à faible dose et en augmentant progressivement (de 500 mg toutes les 4 semaines). La dose quotidienne maximale est de 2000 mg/40 mg. Le coût de *Simcor* est le même que le coût de la dose correspondante de *Niaspan*.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES — La simvastatine interagit avec beaucoup d'autres médicaments. En partic-

ulier, elle ne devrait pas être utilisée (ainsi que *Simcor*) avec le gemfibrozil (*Lopid*, et autres).

ALTERNATIVES — Chez les patients avec une dyslipidémie mixte, les statines peuvent être utilisées en combinaison avec la niacine, le fénofibrate (*Lipidil EZ*, et autres; *Tricor*, et autres aux E.U.) ou des acides gras oméga-3 pour obtenir une augmentation des HDL-C et une diminution des triglycérides en plus d'une diminution du LDL-C.²

CONCLUSION — Le fait de prendre de la niacine en plus d'une statine, peut diminuer de manière substantielle les LDL-C et triglycérides, augmenter le HDL-C et probablement diminuer le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients avec une maladie coronarienne. Le *Simcor* (non approuvé au Canada), une combinaison à doses fixes de simvastatine avec de la niacine à libération prolongée peut être appropriée et opportun pour certains patients avec une dyslipidémie mixte, et peut coûter moins que de prendre les 2 médicaments séparément. La combinaison n'est pas recommandée pour le traitement initial d'une hyperlipidémie.

1. Trois nouveaux médicaments pour le traitement de l'hyperlipidémie. *Lettre Médicale* 2003; 26:99.
2. *Drugs for Lipids. Treat Guidel Med Lett*, 2008; 6:9.
3. CM Ballantyne et coll. The safety and efficacy of a combination of extended-release niacin and simvastatin in patients with dyslipidemia (SEACOAST): A dose-ranging study. *Circulation* 2007; 116:11-15, résumé 188.
4. BG Brown et coll. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001; 345:1583.

Nilotinib (*Tasigna*) pour la LMC

Le nilotinib (*Tasigna* – Novartis; non approuvé au Canada), un inhibiteur de la tyrosine kinase, a reçu l'approbation de la FDA pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) à chromosome de Philadelphie (Ph+) en phase chronique ou accélérée chez les patients résistants ou intolérants à l'imatinib (*Gleevec*).

TRAITEMENT STANDARD — L'imatinib, le premier inhibiteur de la tyrosine kinase pour le traitement de la LMC, a reçu une approbation de la FDA et Santé Canada en 2001.¹ C'est maintenant un traitement standard de première ligne pour toutes les phases de la LMC Ph+. Le traitement en première intention d'une LMC en phase chronique avec l'imatinib résulte en un taux de réponse cytogénétique complète de 87% et un taux de survie globale de 89% à 5 ans.² Les patients qui ne répondent pas à l'imatinib peuvent être traités avec des doses plus élevées d'imatinib, avec un autre inhibiteur de la tyrosine kinase, ou avec une transplantation de cellules souches allogéniques. Le dasatinib (*Sprycel*), le deuxième inhibiteur de la tyrosine kinase pour le traitement de la LMC, a reçu l'approbation de la FDA en 2006 et de Santé Canada en 2007, également pour les patients résistants ou intolérants à l'imatinib.³

ÉTUDES CLINIQUES — Dans une étude ouverte, 280 patients avec une LMC en phase chronique qui étaient

Tableau 1. Pharmacologie

Mécanisme d'action	Inhibe sélectivement la tyrosine kinase BCR-ABL; actif <i>in vitro</i> contre la plupart des lignées cellulaires résistantes à l'imatinib
Voie d'administration	Orale
Absorption	Tmax de 3 heures
Demi-vie plasmatique	17 heures
Métabolisme	CYP3A4, oxydation et hydroxylation
Excrétion	Principalement dans les selles

intolérants ou réfractaires à l'imatinib recevaient 400 mg de nilotinib, deux fois par jour. Après 6 mois, on a obtenu chez 48% de ceux-ci, une réponse cytogénétique majeure ($\leq 35\%$ de cellules Ph+), y compris 31% qui ont obtenus une rémission cytogénétique complète; la survie à 12 mois était d'environ 95%.⁴ Une autre étude chez 119 patients avec une LMC en phase accélérée, traités avec 400 mg de nilotinib deux fois par jour, a trouvé que 47% obtenaient une réponse hématologique et 29% avaient une réponse cytogénétique majeure; la survie à 12 mois était de 79%.⁵

Il n'y a pas de données disponibles qui comparent directement le nilotinib avec le dasatinib chez des patients intolérants ou résistants à l'imatinib. Les données disponibles suggèrent que la résistance croisée entre eux est au moins incomplète; les patients qui ne répondent pas à l'un peuvent répondre à l'autre.⁶ Des réponses au nilotinib

Tableau 2. Inhibiteurs de la tyrosine kinase

Médicaments	Préparations	Posologie	Indications Approuvées ¹	E.U. Coût ²	CAN Coût ³
Imatinib – <i>Gleevec</i> (Novartis)	Compr. à 100, 400 mg	400-600 mg 1x/j ou 400 mg 2x/j	Traitement de première intention de LMC Ph+ (phase chronique); Traitement de seconde intention de LMC Ph+ (toutes phases) ou LLA Ph+	\$6841,46	\$6548,36
Dasatinib – <i>Sprycel</i> (Bristol-Myers Squibb)	Compr. à 20, 50, 70 mg	70 mg 2x/j ou 100 mg 1x/j	Traitement de seconde intention de LMC Ph+ (toutes phases) ou LLA Ph+	5045,83	4528,03
Nilotinib – <i>Tasigna</i> (Novartis)	Caps à 200 mg	400 mg 2x/j	Traitement de seconde intention de LMC Ph+ (phases chroniques et accélérées)	6841,07	N.D.

N.D. Non disponible au Canada

LMC Ph+: Leucémie myéloïde chronique à chromosome de Philadelphie.

LLA Ph+: Leucémie lymphoïde aigüe à chromosome de Philadelphie.

1. Par la FDA et Santé Canada pour le traitement de la LMC et la LLA Ph+. L'imatinib est également approuvé pour le traitement de première intention de la LLA Ph+ au Canada et pour d'autres indications aux E.U. et au Canada.

2. Prix pour 30 jours de traitement à la posologie la plus élevée recommandée, selon *Red Book 2007* ou *Update* d'avril 2008.

3. Prix pour 30 jours de traitement à la posologie la plus élevée recommandée, selon un grossiste national (prix à l'Ontario, janvier 2008).

sont survenues chez des patients qui ont différentes mutations de la tyrosine kinase BCR-ABL résistantes à l'imatinib, mais pas chez les patients avec la mutation T315I, qui confère une résistance croisée à l'imatinib, au nilotinib et au dasatinib.⁷

EFFETS INDÉSIRABLES — La plupart des patients qui sont intolérants à l'imatinib semblent capables de supporter le nilotinib. Une rétention hydrique, par exemple, qui a posé un problème avec l'imatinib, est seulement survenue rarement avec le nilotinib. Un épanchement pleural, qui survient chez > 10% des patients qui reçoivent le dasatinib,⁸ n'est survenue que chez environ 1% des patients qui ont reçu le nilotinib.

Le nilotinib prolonge l'intervalle QT, et des morts subites ont été rapportées. Ce médicament ne devrait pas être utilisé chez des patients avec une hypokaliémie, une hypomagnésémie, ou un syndrome du QT long. D'autres médicaments qui sont connus pour prolonger l'intervalle QT devraient être évités chez les patients qui reçoivent le nilotinib (www.arizonacert.org). Des électrocardiogrammes devraient être obtenus pour surveiller l'intervalle QT au début du traitement, 7 jours après, et périodiquement par la suite, aussi bien que lors des ajustements de la dose.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés du nilotinib ont été une thrombocytopenie, une neutropénie, une éruption cutanée, un prurit, des nausées, de la fatigue, des céphalées et une constipation. Des anomalies des électrolytes et des élévations de la lipase, de la bilirubine et des transaminases sériques ont été rapportées.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES — Le nilotinib est métabolisé par le CYP3A4. Une utilisation simultanée de forts inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4 devrait être évitée.⁹ Le nilotinib est aussi un substrat du transporteur d'efflux qu'est la glycoprotéine P. Les médicaments qui inhibent la glycoprotéine-P peuvent augmenter les concentrations de nilotinib.¹⁰

CONCLUSION — Le nilotinib (*Tasigna*; non approuvé au Canada) semble efficace pour le traitement de la LMC chez

les patients qui sont intolérants ou réfractaires à l'imatinib (*Gleevec*). Comment on peut le comparer au dasatinib (*Sprycel*) reste à déterminer.

1. Gleevec (STI-571) pour le traitement des leucémies myéloïdes chroniques. *Lettre Médicale* 2001; 25:23.
2. BJ Druker et coll. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006; 355:2408.
3. Dastinib contre la LMC et la LLA Ph+. *Lettre Médicale* 2007; 30:86.
4. HM Kantarjian et coll. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007; 110:3540.
5. P Le Coutre et coll. Nilotinib (formerly AMN 107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is active in patients with imatinib-resistant or -intolerant accelerated-phase chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2008; 111:1834.
6. A Quintas-Cardama et coll. Dasatinib (BMS-354825) is active in Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia after imatinib and nilotinib (AMN107) therapy failure. *Blood* 2007; 109:497.
7. HA Bradeen et coll. Comparison of imatinib mesylate, dasatinib (BMS-354825), and nilotinib (AMN107) in an N-ethyl-N-nitrosourea (ENU)-based mutagenesis screen: high efficacy of drug combinations. *Blood* 2006; 108:2332.
8. H Kantarjian et coll. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. *Blood* 2007; 109:5143.
9. CYP3A et interactions médicamenteuses. *Lettre Médicale* 2005; 29:30.
10. Interactions médicamenteuses. *Lettre Médicale* 2003; 27:22.

Tadalafil (*Cialis*) une fois par jour contre la dysfonction érectile

L'inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5) qu'est le tadalafil (*Cialis* - Lilly) est maintenant promu comme traitement une fois par jour de la dysfonction érectile. Le tadalafil diffère du sildénafil (*Viagra*) et du vardénafil (*Levitra*), les autres inhibiteurs de la PDE5, commercialisés pour la dysfonction érectile aux États-Unis et au Canada, par le fait qu'il a une durée d'action bien plus longue.¹

EFFICACITÉ – L'efficacité de tadalafil une fois par jour a été démontré précédemment. Dans une étude publiée, 5 mg une fois par jour étaient aussi efficaces que 10 mg une fois par jour, et les deux étaient plus efficaces que le placebo.² Dans 2 études non publiées, résumées dans la notice insérée dans l'emballage, des doses de 2.5 mg une fois par jour étaient aussi efficaces que des doses de 5 mg, et les deux étaient plus efficaces que le placebo.

EFFETS INDÉSIRABLES – Les effets indésirables les plus fréquents avec les inhibiteurs de la PDE5 ont été des céphalées, une rougeur du visage, une congestion nasale et une dyspepsie. Des douleurs dorsales et des douleurs des membres inférieurs peuvent survenir. Une érection prolongée (priapisme) est rarement survenue. Des perturbations visuelles transitoires peuvent aussi survenir. Une perte d'audition aigue, parfois accompagnée par un tinnitus et des vertiges, a rarement été rapporté avec les inhibiteurs de la PDE5; la relation de cause à effet n'a pas été établie.

SÉCURITÉ À LONG TERME – En plus de leur utilisation contre la dysfonction érectile, en raison de leurs effets bénéfiques sur la résistance vasculaire pulmonaire, les inhibiteurs de la PDE5 ont été utilisés pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire;³ le sildénafil a été pris 3 fois par jour pendant 1 année sans effets indésirables.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Les inhibiteurs de la PDE5 sont contre-indiqués chez les patients qui prennent des dérivés nitrés. Ils devraient être utilisés avec prudence chez les patients qui prennent des médicaments antihypertenseurs; certains alpha-bloqueurs comme la doxazosine (*Cardura*, et autres) ou la tamsulosine (*Flomax*) sont utilisés pour traiter l'hyperplasie prostatique bénigne, ce qui est fréquent dans le groupe d'âge des hommes qui prennent des inhibiteurs de la PDE5.

POSOLOGIE ET COÛT – Pour un traitement une fois par jour de la dysfonction érectile, le fabricant recommande de prendre 2,5 mg au même moment chaque jour, et d'augmenter à 5 mg si nécessaire. Au Canada, le fabricant recommande de prendre 5 mg au départ et de baisser la dose à 2,5 mg si nécessaire. Pour une utilisation à la demande, la dose recommandée aux E.U. est de 10 mg, en augmentant à 20 mg si nécessaire. Au Canada, la dose recommandée pour une utilisation à la demande est de 20 mg, et peut être réduite à 10 mg si nécessaire. Le coût aux E.U. d'un emballage de *Cialis* est de E.U.\$124,97 pour 30 comprimés à 2,5 mg et du E.U.\$385,97 pour 30 comprimés à 5 mg. Au Canada, le coût d'un emballage est de CAN\$106,40 pour 28 comprimés à 2,5 mg ou 5 mg (prix à l'Ontario selon un grossiste national, avril 2008).

CONCLUSION – L'administration de tadalafil (*Cialis*) une fois par jour à une dose plus faible peut être aussi efficace que de prendre des doses plus élevées à la demande, et semble être sûr, au moins jusqu'à une année, basée sur une utilisation à long terme du sildénafil pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire.

1. Tadalafil (*Cialis*) contre la dysfonction érectile. *Lettre Médicale* 2004; 27:77.

2. H Porst et coll. Evaluation of the efficacy and safety of once-a-day dosing of tadalafil 5 mg and 10 mg in the treatment of erectile dysfunction: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2006; 50:351.
3. Sildenafil (Revatio) contre l'hypertension artérielle pulmonaire. *Lettre Médicale* 2005; 29:41.

La Lettre Médicale

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

RÉDACTEUR EN CHEF: Mark Abramowicz, M.D.
RÉDACTEUR EN CHEF TECHNIQUE: Gianna Zuccotti, M.D., M.P.H., Weill Medical College of Cornell University
ADJOINTE AU RÉDACTEUR EN CHEF: Jean-Marie Pflomm, Pharm.D.
RÉDACTRICE ADJOINTE, INFORMATION SUR LES MÉDICAMENTS: Susan Morey, Pharm.D.
COLLABORATEUR À LA RÉDACTION: Eric J. Epstein, M.D., Albert Einstein College of Medicine
COLLABORATEUR À LA RÉDACTION, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES: Philip D. Hansten, Pharm. D., University of Washington
CONSEIL CONSULTATIF:
 Jules Hirsch, M.D., Rockefeller University
 David N. Juurlink, BPhM, M.D., PhD, Sunnybrook Health Sciences Centre
 Richard B. Kim, M.D., University of Western Ontario
 Gerald L. Mandell, M.D., University of Virginia School of Medicine
 Hans Meinertz, M.D., University Hospital, Copenhagen
 Dan M. Roden, M.D., Vanderbilt School of Medicine
 F. Estelle R. Simons, M.D., University of Manitoba
 Neal H. Steigbigel, M.D., New York University School of Medicine
RÉDACTRICES ADJOINTES SUPÉRIEURES: Donna Goodstein, Amy Faucard
RÉDACTRICE ADJOINTE: Cynthia Macapagal Covey
ASSOCIÉES À LA RÉDACTION:
 Vanessa K. Dalton, M.D., M.P.H., University of Michigan Medical School
 Lauren K. Schwartz, M.D., Mount Sinai School of Medicine
ASSISTANTE À LA RÉDACTION: Liz Donohue,
RESPONSABLE DE LA PRODUCTION: Cheryl Brown
RÉDACTEUR CANADIEN: Brent Ruddock, BScPhM, Drug Information and Research Centre, Ontario
DIRECTRICE DE RÉDACTION: Susie Wong

DIRECTEUR EN CHEF COMMERCIAL: Gene Carbona
DIRECTRICE DE L'ORGANISATION ET DE LA GESTION DES COMMANDES: Cristine Romatowski
DIRECTRICE DE LA COMMUNICATION COMMERCIALE: Joanne F. Valentino
VICE PRÉSIDENT ET ÉDITEUR COMMERCIAL: Yosef Wissner-Levy

Fondée en 1959 par
Arthur Kallet et Harold Aaron, M.D.

Droit d'auteur et désaveu: The Medical Letter est une organisation à but non lucratif qui fournit des recommandations impartiales sur les médicaments aux professionnels de santé. Le processus de rédaction utilisé pour ses publications est basé sur une révision de la littérature publiée et non-publée, surtout les études cliniques contrôlées, et les opinions de ses consultants. The Medical Letter est financé uniquement par ses abonnements et n'accepte aucune publicité, don ou donations. Le contenu de La Lettre Médicale est sous le contrôle du rédacteur en chef qui ne déclare aucun conflit d'intérêt. Les membres du Conseil Consultatif sont exigés de révéler tout conflit d'intérêt potentiel.

Aucune partie de cette publication ne peut être ni reproduite ni transmise par quelque moyen que ce soit sans une permission écrite préalable. Les rédacteurs et la directrice des publications ne garantissent pas que toutes les informations contenues dans cette publication sont entièrement exactes et complètes. Ils n'assument aucune responsabilité en ce qui concerne des dommages-intérêts provenant d'une erreur, d'une inexactitude ou d'une omission.

Services d'abonnement

<p>Adresse: The Medical Letter, Inc. 1000 Main Street New Rochelle, NY 10801-7537</p> <p>Service à la clientèle: Tél: 800-211-2769 ou 914-235-0500 Fax: 914-632-1733 Site internet: www.medicalletter.org Courriel: custerserv@medicalletter.org</p> <p>Permissions: Pour reproduire une portion de ce numéro, demandez une autorisation préalable à: permissions@medicalletter.org.</p>	<p>Abonnements (E.U.): 1 an - \$98; 2 ans - \$167; 3 ans - \$235. \$49 par an pour les étudiants, internes, résidents et associés aux E.U. et au Canada.</p> <p>S'informer de site license à: info@medicalletter.org ou appelez au 800-211-2769 x315. Tarif spécial réservé aux groupes d'abonnements. Tarif spécial réservé également aux salles de classe. Les anciens numéros sont à \$5 chaque. Cartes de crédits acceptées</p>
---	---

Copyright 2008. ISSN 1532-8120