

# LE PATIENT

LE SEUL MAGAZINE DU MÉDECIN ET DU PHARMACIEN

**4 CANCERS  
DÉTECTABLES  
ET GUÉRISSEBLES**

**LE CANCER  
ET SON TRAITEMENT  
MÉDICAMENTEUX**

**RENCONTRE  
AVEC LE MINISTRE  
PHILIPPE  
COUILLARD**



**À QUI APPARTIENT  
LE DOSSIER  
MÉDICO-PHARMACOLOGIQUE?**

**S'unir pour mieux  
servir**

« Une collaboration étroite entre les médecins et les pharmaciens permet un travail d'équipe efficace pour le bien-être de nos patients. »

Les pharmaciens du réseau

 **Jean Coutu**



sanofi aventis

L'essentiel c'est la santé.

## PORTRAIT DE FAMILLE

# L'HISTOIRE N'A PAS BESOIN DE SE RÉPÉTER

Roger.  
Antécédents  
d'angine.

Décédé d'un  
IM à l'âge  
de 57 ans.

Aidez à réduire le risque  
de mortalité d'origine  
cardiovasculaire

de **26 %**<sup>1</sup>

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



Alice. Antécédents  
de diabète et  
d'hypercholestérolémie.

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



**ALTACE**  
ramipril

EN GARDE CONTRE LE DÉCÈS  
D'ORIGINE CARDIOVASCULAIRE

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

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

Altace HCT est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle quand un traitement d'association est approprié. Altace HCT ne doit pas être prescrit comme traitement initial.

L'ajustement de la dose de départ et l'ajustement de la dose d'entretien doivent être effectués en ayant recours aux médicaments individuels. Si la dose de l'association fixe correspond à la posologie déterminée après individualisation, l'emploi d'Altace HCT peut être plus pratique pour la prise en charge des patients<sup>3</sup>.

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

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

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

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

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

Altace HCT doit être administré avec prudence aux patients souffrant d'insuffisance hépatique ou de maladie hépatique progressive<sup>2,3</sup>.

Si on considère les essais cliniques auxquels ont participé des patients hypertendus traités par Altace administré en monothérapie pendant au moins 1 an ( $n = 651$ ),

les effets indésirables les plus fréquents étaient les suivants : céphalées (15,1 %), étourdissements (3,7 %), asthénie (3,7 %) et douleurs thoraciques (2,0 %). On a dû

arrêter le traitement à cause des effets indésirables chez 5 patients (0,8 %). Dans le cadre de l'étude HOPE, les raisons de l'abandon du traitement ont été la toux

(ramipril : 7,3 %; placebo : 1,8 %); l'hypotension et les étourdissements (ramipril : 1,9 %; placebo : 1,5 %) et l'œdème (ramipril : 0,4 %; placebo : 0,2 %).

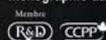
Les effets indésirables observés le plus souvent avec Altace HCT au cours des essais cliniques ( $n = 967$ ) étaient les céphalées (3,9 %), les étourdissements (2,2 %)

et la bronchite (2,1 %). La tachycardie s'est révélée l'effet indésirable grave le plus fréquent d'après les résultats de différents essais cliniques réunis (0,2 %)<sup>3</sup>.

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

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

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



CDN.RAM.06.08.13F

Copyright © 2006 sanofi-aventis. Tous droits réservés.  
sanofi-aventis Canada Inc., Laval (Québec) H7L 4A8

**NOUVEAU**  
**ALTACE HCT**  
comprimés de ramipril et d'hydrochlorothiazide  
Pour le traitement de  
l'hypertension essentielle

## Éditeur

Ronald Lapierre

## Directrice de la publication

Dominique Raymond

## Comité adviseur

D<sup>r</sup> François Lamoureux, président  
D<sup>r</sup> François Pierre Gladu  
Diane Lamarre, pharmacienne  
Pierre Lessard, pharmacien

## Collaborateurs :

D<sup>r</sup> Annie Beaudoin, gastro-entérologue  
D<sup>r</sup> Raymonde Chartrand, M.D., C.S.P.Q., ABNM  
Nicolas Parson, Conseiller, planification marketing  
D<sup>r</sup> Diane M. Provencher, M.D., FRCS (C), FACOG  
Claudine Puglièse, avocate, M. fisc.  
Lucie Surprenant, B.Pharm. MSc. BCOP  
D<sup>r</sup> Guy Sylvestre, C.S.P.Q., F.R.C.P.

## Journalistes :

Kathleen Michaud  
Marie-Claude Roy

## Correction-révision

Anik Messier  
Marie-Claude Roy

## Direction artistique, infographie et impression

Le Groupe Communimédia inc.  
(450) 665-3660  
communimedia@videotron.ca

## Développement des affaires

Normand Desjardins, vice-président

## Publicité

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

Ronald Lapierre  
Tél. : (514) 331-0661  
rlca@qc.aira.com

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

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

## Autres abonnés

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

## Abonnements

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

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

## Secrétariat :

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

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

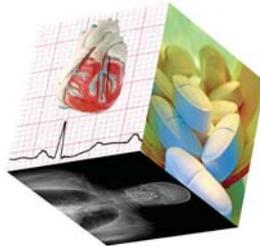
Dépôt légal :  
Bibliothèque du Québec  
Bibliothèque du Canada

Convention de la poste-publication No 40011180

# SOMMAIRE

## 4 POINT DE VUE

À qui appartient le dossier Médico-Pharmacologique?



## 6 RENCONTRE AU SOMMET : Philippe Couillard



## 8 LES AVANCÉES MÉDICO-PHARMACOLOGIQUES



## 10 LE CANCER COLORECTAL



## 14 LE CANCER DE LA THYROÏDE



## 20 LES CANCERS DE LA PEAU



## 24 LE CANCER DU COL UTÉRIN : Bientôt en voie de disparition?



## 27 LE CANCER ET SON TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX : Un arsenal thérapeutique en évolution

## 32 L'ASSURANCE VIE... NON MERCI!



## 34 PLANIFICATION SUCCESSORALE ET TESTAMENTAIRE



## 36 L'ART DE LA DÉGUSTATION

## 40 LE BURJ AL ARAB L'hôtel le plus luxueux au monde





**François Lamoureux,**  
M.D., M. Sc.  
**Pierre Lessard,**  
pharmacien

*« Les dossiers médical et pharmacologique appartiennent au patient. Lui seul peut en permettre la diffusion ou l'échange d'informations. »*

## POINT DE VUE

# À qui appartient le dossier Médico-Pharmacologique?



**D**'énormes progrès ont été réalisés pour améliorer la qualité de notre système de santé et surtout le rendre plus accessible dans nos institutions et en milieu communautaire. Le malade devient de plus en plus le centre de nos préoccupations.

Cependant, une lacune majeure demeure car peu d'efforts ont été, jusqu'à maintenant, déployés afin de mieux informer les patients quant à leur état clinique, leur bilan diagnostique ainsi que le plan thérapeutique mis de l'avant et le suivi pharmacologique qui en découle.

En effet, combien de patients ont de la difficulté à comprendre exactement ce qui leur est arrivé ou encore à connaître leur profil clinique ou pharmacologique suite à une consultation médicale ou à une hospitalisation.

Un malade qui ne comprend pas bien sa situation clinique aura beaucoup de difficulté à faire preuve d'observance quotidienne devant un arsenal pharmacologique des plus complexes. On estime à plus de 50 % les malades qui, à plus ou moins brève échéance, présentent une compliance erratique aux traitements pharmacologiques. Des interactions médicamenteuses sévères chez des patients poly-médicamentés sont responsables chaque année au Canada de nombreuses complications médicales et même de décès. D'ailleurs, environ 20 % des patients qui consultent à l'Urgence présentent des problèmes reliés à la pharmacothérapie.

### QUE FAIRE DEVANT UNE TELLE PROBLÉMATIQUE?

D'abord, s'assurer que tout patient a en sa possession un résumé de son dossier ou de sa consultation médicale et de son profil pharmacologique. Cela nécessite une approche concertée médecin-pharmacien tant en milieu hospitalier qu'en milieu communautaire.

Les dossiers médical et pharmacologique appartiennent au patient. Lui seul peut en permettre la diffusion ou l'échange d'informations. Le médecin traitant, l'institution hospitalière ou la pharmacie communautaire n'en sont que les dépositaires et les gardiens. Il est donc logique que le patient puisse avoir en sa possession les informations pertinentes quant à son état de santé, son profil médicamenteux et, le cas échéant, les résumés des investigations et des traitements antérieurement reçus.

Il devrait être obligatoire de bien informer tout patient qu'il recevra un résumé de son dossier médical et de son profil pharmacologique sitôt toutes les informations pertinentes colligées. Quant à son bilan médicamenteux, le patient doit en avoir immédiatement une copie exhaustive et complète au moment de son congé d'une institution hospitalière, de même que dans le cadre d'une visite à sa pharmacie communautaire.

Cette approche ne doit pas, selon nous, représenter une paperasserie ou un embêtement administratif; elle doit plutôt être vue comme une anomalie qui aurait dû être corrigée depuis fort longtemps.

Un patient mieux informé a plus de chance de respecter son profil thérapeutique et de mieux se prendre en main.

Lorsqu'on laisse sa voiture au garage pour des inspections ou des réparations, on reçoit toujours un résumé écrit des diagnostics et des travaux effectués. Pourquoi n'en serait-il pas ainsi pour l'organisme humain, qui est certainement un des systèmes les plus complexes qu'il nous est donné de connaître?

Pourtant dans le monde médico-pharmacologique, le patient demeure souvent peu informé de son état, bien que des efforts significatifs aient été

amorçés par les pharmaciens qui procurent au patient une feuille informatisée du relevé de leurs médicaments avec instructions et conseils d'usage.

Finalement un tel processus, par sa grande transparence, contribuerait rapidement en corollaire à une définitive amélioration de la qualité des soins.

Ne pas informer adéquatement le patient, c'est l'exposer aux risques d'une mauvaise compliance à son traitement. Il s'agit là d'une approche médico-pharmaceutique erronée, irrespectueuse du patient, de sa capacité de comprendre et de collaborer à son traitement. ■

***Vous avez des commentaires?  
Votre point de vue nous intéresse.  
Communiquez avec nous au :  
(514) 331-0661***



# RENCONTRE AU SOMMET

Propos recueillis par Marie-Claude Roy



**Philippe Couillard**

Ministre de la Santé et des Services sociaux du Québec

À chaque numéro, le magazine *Le Patient* interviewera une personnalité dans le contexte de l'interdisciplinarité médecins-pharmaciens au sein de sa rubrique **RENCONTRE AU SOMMET**. Nous sommes particulièrement heureux de vous permettre de lire dans cette toute première rencontre le ministre de la Santé et des Services sociaux du Québec, le docteur Philippe Couillard, polyglotte, professeur – neurochirurgien de formation et maintenant homme politique.

**Monsieur Couillard, au cours des dernières années, beaucoup de ressources ont été investies pour l'amélioration des salles d'urgence et l'accessibilité aux soins. Maintenant que les structures sont en place, comment les médecins et les pharmaciens vont-ils travailler ensemble?**

D'abord, il faut comprendre qu'il y a deux mondes. Celui à l'intérieur des établissements et celui à l'extérieur des établissements. À l'intérieur des établissements, on peut prévoir que le rôle des pharmaciens va s'accroître au cours des prochaines années. Les pharmaciens auront une participation plus active dans les unités de soins, par exemple lors des tournées de patients, entre autres dans les unités de soins intensifs. Cette façon de procéder est déjà en branle dans plusieurs hôpitaux. Ceci est dans le but de mieux guider l'utilisation des médicaments, notamment les antibiotiques et autres types de médicaments. Quant au travail pratique des pharmaciens en établissement, où l'on vit une situation de pénurie assez importante, nous voulons déployer la robotisation de façon à soulager leurs tâches. Voilà pour le volet hospitalier. Concernant le volet dans la communauté, il y a plusieurs de ces actions qui sont rassemblées dans la politique du médicament. Entre autres, la révision de médication à domicile. Ainsi, nous offrons des zones d'interaction qui sont très définies entre le pharmacien et le médecin. Ceux-ci sont en mesure de participer à la bonne gestion de la prescription au niveau du malade.

**Les coûts croissants des médicaments demeurent une problématique dans une société qui a libre accès aux soins de santé. Comment gérer équitablement cette problématique et maintenir une accessibilité universelle?**

Le problème des coûts des médicaments n'est pas typiquement québécois. C'est un problème à l'échelle internationale et le Québec ne fait pas exception. Il faut trouver une combinaison entre les politiques de développement économique, qui

font que nous avons besoin de l'industrie pharmaceutique chez nous, et les politiques de l'usage optimal. Alors toute la zone de contact professionnel entre le médecin et le pharmacien se situe dans cette sphère de l'usage optimal des médicaments. C'est vraiment le bon outil à long terme qu'il faut utiliser. Non pas pour contrer la hausse des coûts des médicaments, car nous ne pourrions pas annuler cette hausse, mais plutôt pour la contrôler. Au cours des dernières années, les coûts des médicaments ont augmenté à une vitesse plus élevée que les revenus de l'État pour les coûts du système de santé.

**Antérieurement, les médicaments étaient pratiquement gratuits pour les personnes âgées et les personnes défavorisées. Par la suite, une assurance a été instituée. De nouveau, on semble retourner à une certaine gratuité pour les personnes âgées et les personnes défavorisées. Quelle en est la raison et pourquoi?**

En 1997, lors de l'introduction de l'assurance-médicament, les prestataires de l'assurance-emploi, les assistés sociaux et les personnes âgées à faible revenu ont perdu l'accès à des médicaments gratuits. Nous avons décidé de remettre de l'avant la gratuité des médicaments à ces personnes pour la raison suivante : des études ont démontré que chez les gens à très faible revenu, il y a littéralement un choix à faire entre la nourriture et les médicaments. Cette situation mène à des problèmes de santé pour les personnes à très faible revenu qui doivent ensuite consulter dans les salles d'urgence. Notre décision a donc été prise par solidarité et pour une bonne gestion du système de santé.

**Au Canada, le Québec concentre sur son territoire près de 80 % des compagnies pharmaceutiques impliquées dans le développement et la production de nouvelles molécules pharmaceutiques. Quelles en sont les raisons et quels sont les coûts et les bénéfices pour les citoyens du Québec?**

« *Le problème des coûts des médicaments n'est pas typiquement québécois. C'est un problème à l'échelle internationale et le Québec ne fait pas exception.* »

Non seulement le Québec a le plus grand nombre d'industries pharmaceutiques sur son territoire, mais il regroupe également environ 45 % des activités de recherche. Ces activités génèrent des retombées économiques de très haut niveau, notamment en termes d'emploi. Le Québec a pu créer et maintenir un climat d'affaires favorable pour l'industrie pharmaceutique grâce à différents moyens, entre autres par la règle de 15 ans qui prolonge la durée de remboursement des médicaments d'innovation et également par une utilisation un peu plus fréquente des médicaments d'innovation. Nous avons ajouté à ces actions la fin de la non-augmentation des prix, qui était unique au Canada, par une indexation au niveau de l'inflation. Cela nous permet de maintenir un climat d'affaires favorable et de garder chez nous cette industrie qui est un des facteurs de développement économique majeurs pour les prochaines années au Québec.

**Pour mieux associer le patient à son cheminement thérapeutique, est-ce qu'on devrait fournir au patient un résumé de sa situation médico-pharmaceutique après chaque prise en charge d'un plan de traitement?**

Il est déjà possible d'obtenir la liste des médicaments auprès des pharmaciens. Nous avons obtenu une entente à ce sujet avec l'Ordre des pharmaciens du Québec et les pharmaciens eux-mêmes. L'informatisation du réseau de la santé va faciliter les choses. Cela va permettre aux médecins d'avoir accès en tout temps à la liste des médicaments que le patient consomme, qu'il soit sous le régime public d'assurance ou sous un régime privé.

**Dans le code des professions, relevant du ministère de la Justice, il est stipulé qu'il ne doit pas y avoir de relations d'affaires entre les pharmaciens et les médecins. Qu'est-ce que vous en pensez?**

Il faut bien sûr s'abstenir de tout conflit d'intérêt dans ces relations commerciales. Le Collège des médecins du Québec a d'ailleurs modifié son code de déontologie pour faire en sorte que la question des loyers soit mieux encadrée, de même que toute la question des avantages d'affaires entre les médecins et les pharmaciens. Mais il faut comprendre que les médecins et les pharmaciens, comme les autres professionnels, sont des gens honnêtes, consciencieux et dévoués. Il ne s'agit pas de les considérer comme étant coupables au

départ, mais bien de s'assurer que pour la perception du public, compte tenu de la sensibilité des questions liées au domaine de la santé, il faut un resserrement des normes éthiques.

**Il existe une grande pénurie de médecins et de pharmaciens. Avec toutes les ressources et l'expertise dont dispose le gouvernement, pourquoi en sommes-nous arrivés à cette situation?**

Concernant les médecins, il y a eu, malheureusement, deux erreurs majeures à la fin des années 90. D'une part, on a mis à la retraite 4 500 médecins ainsi que 4 000 infirmières. Pendant ce temps, le nombre d'admissions en médecine a considérablement été réduit. À titre indicatif, de 1996 à 1998, au Québec, on a admis 406 étudiants en médecine par année. À présent, près de 760 étudiants en médecine sont admis chaque année. Il a donc fallu pratiquement doubler le nombre d'admissions en médecine pour rattraper ce retard. Étant donné que la formation en médecine est très longue, il a fallu attendre un certain nombre d'années avant que les nouveaux médecins arrivent sur le marché du travail. Récemment, un bon nombre de médecins ont gradué, comparativement aux dernières années, où seulement un petit nombre de médecins étaient disponibles à cause de l'impact des décisions prises, il y a quelques années. Pour ce qui est des pharmaciens, nous avons surtout un problème de pénurie dans les établissements. Nous avons pris le problème en considération lors des dernières négociations en rehaussant les salaires des pharmaciens en établissement. Nous avons également conservé nos programmes incitatifs qui amènent les pharmaciens à vouloir s'engager dans une maîtrise ou une carrière en établissement. Au cours des prochaines années, nous avons l'intention de poursuivre dans cette voie.

**Que nous réserve l'avenir?**

J'espère uniquement de bonnes choses, mais il m'est difficile de prévoir de façon précise. Nous aurons certainement un plus grand nombre de médecins et de pharmaciens. Nous aurons également des zones d'interaction plus faciles, notamment grâce aux nouvelles technologies. Nous sommes à l'orée d'une information constante en temps réel sur le profil pharmacologique des citoyens du Québec. Les prochaines années seront centrées sur cette interdisciplinarité qui est essentielle entre médecins et pharmaciens. ■

*« L'informatisation du réseau de la santé va faciliter les choses. Cela va permettre aux médecins d'avoir accès en tout temps à la liste des médicaments que le patient consomme, qu'il soit sous le régime public d'assurance ou sous un régime privé. »*



**François Lamoureux,**  
M.D., M. Sc.

# LES AVANCÉES MÉDICO-PHARMACOLOGIQUES

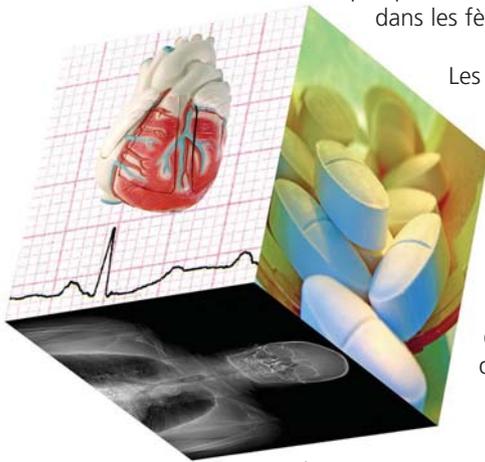
## LA CAMÉRA – PILULE FANTASTIQUE

On peut maintenant explorer sans effraction, sans douleur et sans hospitalisation ni anesthésie l'intérieur du tractus gastro-intestinal. Une mini-caméra vidéo de quelques millimètres environ, soit 11 millimètres par 31 millimètres, dotée de ses propres lampes, peut facilement et précisément explorer l'intérieur de l'intestin.

Le patient avale la minuscule pilule appelée l'automat intelligent. Cette vidéo-pilule transmet instantanément entre 4 et 14 images à la seconde à un capteur externe tout au long de son trajet naturel, à l'intérieur de l'intestin du patient. Les images sont transmises à un capteur externe sous forme de ceinture à l'abdomen du patient. Pendant ce temps, le patient peut vaquer à ses occupations normales. À la fin du trajet, soit quelques heures, la mini-caméra est récupérée dans les fèces du patient.

Les images sont d'une grande qualité diagnostique. C'est l'endoscopie capsulaire ou encore la pilule fantastique.

Dans un avenir rapproché, ces mêmes pilules intelligentes pourront simultanément traiter par laser certaines lésions intestinales détectées au cours de ce fantastique voyage intestinal. ■



## LES SUPERVIRUS À L'AIDE

Autant les supervirus sont une menace sérieuse à la santé et à la vie des patients, autant un espoir semble poindre à l'horizon. Grâce à la biotechnologie, on peut maintenant produire en quantité industrielle des bactériophages, ces virus qui colonisent les bactéries.

Des chercheurs australiens et suisses (*Journal of Microbial Drug Resistance*, septembre 2006) préconisent une nouvelle approche en utilisant ces mêmes bactériophages pour altérer la membrane externe des bactéries et annuler leur capacité à rejeter les antibiotiques dirigés contre eux.

On pourrait ainsi réduire de façon considérable les doses d'antibiotiques utilisées et augmenter de

façon importante leur efficacité contre des infections bactériennes extrêmement toxiques qui hantent nos hôpitaux et qui résistent de plus en plus à nos traitements standards d'antibiothérapie. ■

## UN NOUVEAU VACCIN RÉVOLUTIONNAIRE

Assurément, une grande portion des cancers du col utérin, vulvaire et vaginal sera bientôt chose du passé.

En effet, un nouveau vaccin, Le Gardasil, approuvé par Santé Canada, est maintenant disponible. Ce vaccin pourrait éventuellement réduire presque à néant ces types de cancer qui représentent un important problème de santé publique chez les jeunes femmes sexuellement ou éventuellement actives.

Tout comme pour les vaccins de la polio ou de la variole, plusieurs experts proposent dès maintenant, dans le cadre d'un programme national de prévention, une vaccination massive pour les adolescentes de 11 et 12 ans.

Aux États-Unis, l'état du Texas est devenu, au début de 2007, le premier état américain à rendre obligatoire la vaccination des écolières contre le virus qui cause entre autres le cancer cervical. ■

## UN MÉDICAMENT INTELLIGENT Une nouvelle arme dans l'arsenal thérapeutique

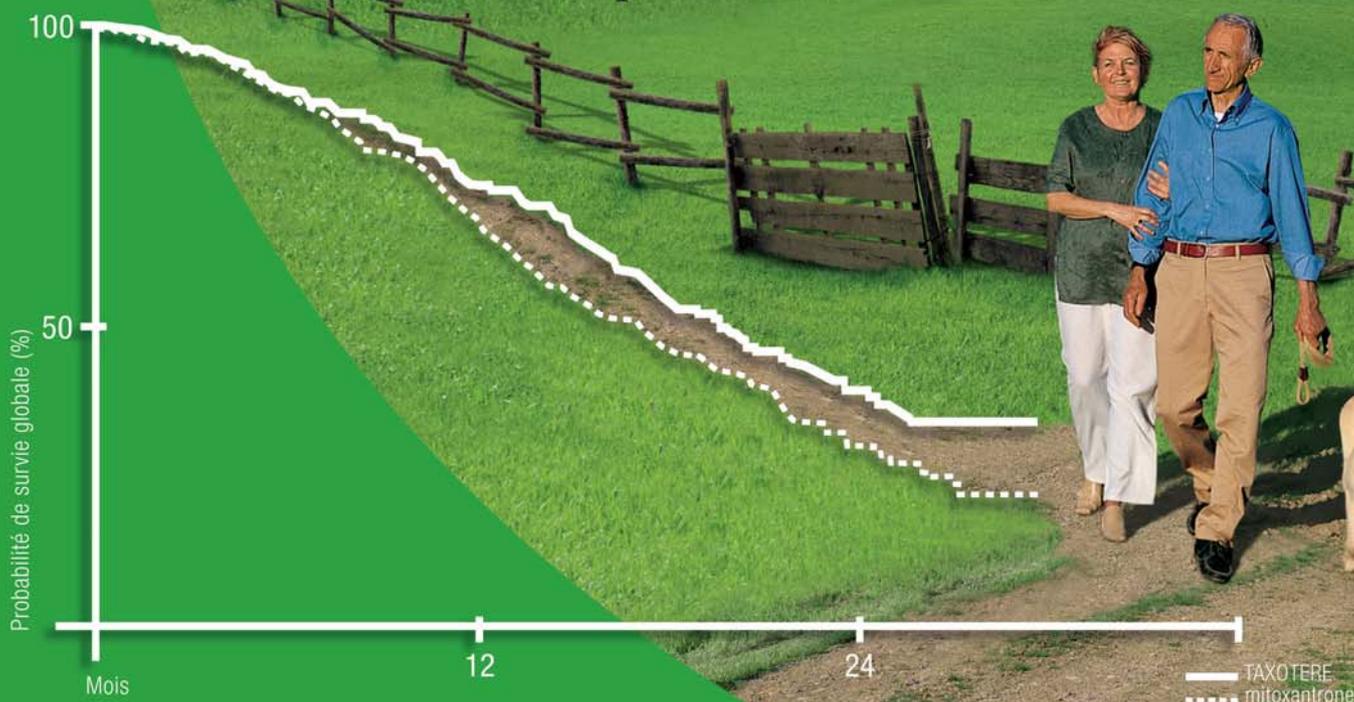
Grâce à une approche radio-immunologique combinée, un anticorps monoclonal associé à un radio-nucléide, l'yttrium-90, le Zevalin, un nouvel espoir est offert aux patients atteints d'un lymphome non hodgkinien à cellules B CD 20 positif de type folliculaire en rechute ou réfractaire.

Déjà utilisé depuis quelques années dans les unités de médecine nucléaire en France, il est également disponible au Canada, suite à son approbation par Santé Canada.

Nous entrons dans l'aire de la thérapie ciblée. En effet, grâce au support de l'anticorps, le traceur radioactif, simplement injecté par voie intraveineuse au patient, est spécifiquement dirigé vers les cellules cancéreuses antigéniques pour leur destruction par irradiation locale dans ce monde infinitésimal cellulaire. ■

NOUVELLE indication pour le traitement du cancer de la prostate métastatique réfractaire à l'hormonothérapie

# TAXOTERE® Une prolongation de la survie démontrée comparativement à la mitoxantrone



Un NOUVEL espoir pour vos patients atteints d'un cancer avancé de la prostate

Avantage démontré au chapitre de la survie par rapport à la mitoxantrone

- Prolongation de la survie chez les patients ayant reçu TAXOTERE toutes les 3 semaines comparativement à ceux qui avaient reçu de la mitoxantrone (survie médiane : 18,9 vs 16,5 mois,  $p = 0,009$ )<sup>1,2\*</sup>
- Réduction de 24% du risque de mortalité avec TAXOTERE par rapport à la mitoxantrone (risque relatif de 0,76)

Profil d'innocuité bien établi

Qualité de vie : TAXOTERE par rapport à la mitoxantrone

- Aucune différence statistique n'a été observée entre les groupes de traitement quant à la qualité de vie globale<sup>1</sup>.

Schéma posologique commode pour les patients

- Une seule perfusion d'une durée de 1 heure toutes les 3 semaines<sup>1</sup>
  - Le schéma thérapeutique comprend la prise de comprimés de prednisone par voie orale 2 fois par jour.

L'emploi de TAXOTERE en association avec de la prednisone ou de la prednisolone est indiqué dans le traitement du cancer métastatique androgène-indépendant de la prostate (réfractaire à l'hormonothérapie). Consulter la monographie du produit pour obtenir des renseignements sur l'emploi de TAXOTERE pour le traitement d'autres types de cancer.

L'emploi de TAXOTERE est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de réaction d'hypersensibilité grave à ce produit ou à d'autres médicaments contenant du polysorbate 80. TAXOTERE ne doit pas être utilisé chez les patients dont la numération des polynucléaires neutrophiles est inférieure à 1500 cellules/mm<sup>3</sup>. L'emploi de TAXOTERE est contre-indiqué en présence d'insuffisance hépatique grave.

La neutropénie est l'effet indésirable le plus fréquemment signalé. Le nombre des polynucléaires neutrophiles atteint sa valeur la plus basse dans un délai médian de 7 jours après l'administration du produit. Il est recommandé de réaliser de fréquentes numérations globulaires pendant le traitement. Le traitement par TAXOTERE ne doit pas être répété tant que le nombre des polynucléaires neutrophiles n'a pas atteint au moins 1500 cellules/mm<sup>3</sup>.

Dans le cadre d'un essai clinique réalisé auprès de 332 patients, les effets indésirables signalés le plus souvent ont été les suivants : anémie (66,5%), alopecie (65,1%), fatigue (42,8%), neutropénie (40,9%), nausées (35,5%), altérations unguéales (28,3%), neuropathie sensorielle (27,4%), rétention liquidienne (24,4%) et diarrhée (24,1%). Parmi toutes les réactions signalées, les effets indésirables suivants étaient de classe 3 ou 4 : neutropénie (32,0%), anémie (4,9%), fatigue (3,9%), infection (3,3%), nausées (2,4%), diarrhée (1,2%) et neuropathie sensorielle (1,2%).

Aucune neutropénie fébrile de classe 3 ou 4 n'a été signalée.

\* Dans le cadre d'un essai multicentrique de phase III, 1006 patients atteints d'un cancer métastatique androgène-indépendant de la prostate (réfractaire à l'hormonothérapie) et dont l'indice fonctionnel sur l'échelle de Karnofsky était  $\geq 60$  ont été répartis, après randomisation, dans les groupes de traitement suivants : TAXOTERE dosé à 75 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines, pendant 10 cycles (n = 335); TAXOTERE dosé à 30 mg/m<sup>2</sup> toutes les semaines, pendant les 5 premières semaines de 5 cycles de 6 semaines chacun (n = 334); ou de la mitoxantrone dosée à 12 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines, pendant 10 cycles (n = 337). Les 3 traitements ont été administrés en association avec 5 mg de prednisone ou de prednisolone, 2 fois par jour, de façon continue.

Références : 1. Monographie de TAXOTERE, avril 2005. 2. Tannock F, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *NEJM* 2004;251(15):1502-1512.

© Marque déposée du groupe Aventis, utilisée sous licence par Aventis Pharma Inc., Laval (Québec) H7L 4A8.

Aventis Pharma Inc., membre du groupe sanofi-aventis

© 2005 Aventis Pharma Inc.

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

Membre  
CCPP  
R&D

CDN.DOC.05.05.06F

  
**TAXOTERE®**  
(docetaxel)

Maintenant  
remboursé  
dans toutes les  
provinces



**D<sup>e</sup> Annie Beaudoin,**  
gastro-entérologue

Centre Hospitalier  
Universitaire de Sherbrooke  
Professeure adjointe,  
Faculté de Médecine  
Université de Sherbrooke

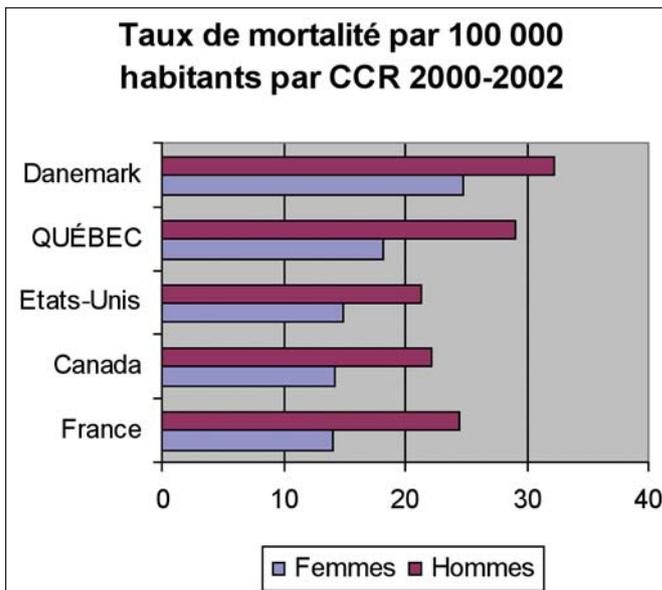
# LE CANCER COLORECTAL

## PROBLÉMATIQUE

Le cancer colorectal (CCR) est le troisième cancer le plus souvent diagnostiqué au Canada chez les hommes et les femmes. Il est également la deuxième cause la plus importante de décès par cancer. La problématique du dépistage est complexe. En effet, peu de gens connaissent à l'heure actuelle les moyens de dépistage disponibles et donc peu sont enclins à en parler à leur médecin. On parle ouvertement de mammographie et de PSA sanguin pour le dépistage du cancer du sein ou de la prostate, mais il est toujours plus délicat de raconter son expérience de recherche de sang occulte dans les selles ou de préparation pour une colonoscopie. De plus, il n'existe pas actuellement de programme provincial systématique du dépistage du CCR. Pourtant, plus de 50 % des CCR pourraient probablement être prévenus si les gens adoptaient de saines habitudes de vie ainsi qu'une participation accrue aux dépistages existants.

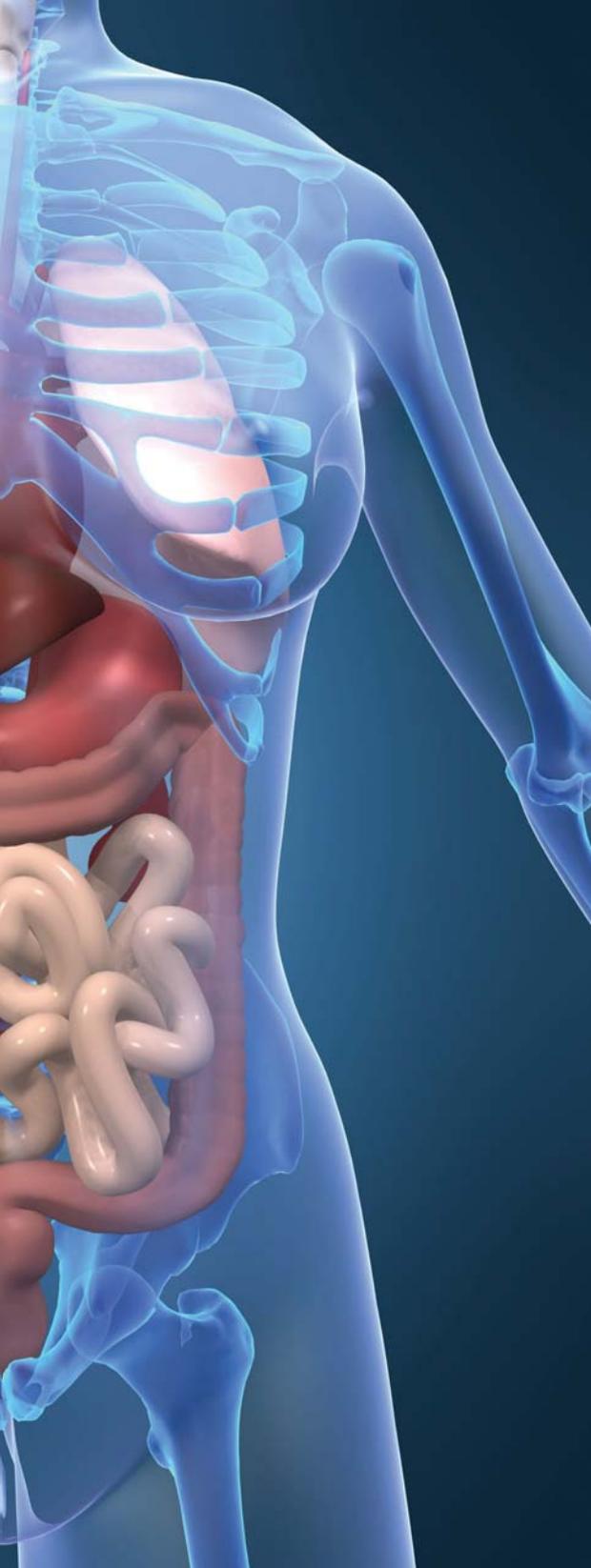
## STATISTIQUES

En 2006, on estime que 20 000 nouveaux cas de CCR seront diagnostiqués au Canada (soit 10 800 hommes et 9 100 femmes). Autrement dit, 1 homme sur 14 et 1 femme sur 16 souffriront de ce cancer. Un homme sur 28 et 1 femme sur 31 en décéderont. Au Québec, ce sont respectivement 2 800 hommes et 2 300 femmes qui recevront un diagnostic de CCR en 2006 et 3 350 en décéderont, ce qui en fait une maladie relativement fréquente et surtout mortelle lorsqu'elle est diagnostiquée tardivement, d'où l'intérêt d'un dépistage précoce efficace.



## COMMENTAIRES ET FACTEURS DE RISQUE

Récemment, on a remarqué une légère diminution de l'incidence et de la mortalité par CCR tant chez l'homme que la femme au Canada. On reconnaît plusieurs facteurs de risque du CCR. Les facteurs non modifiables comprennent tout d'abord l'âge et l'hérédité. En effet, 90 % des cancers seront diagnostiqués chez les patients de plus de 50 ans. Une histoire familiale de CCR ou de polype intestinal adénomateux chez un membre de la famille du pre-



mier degré augmente le risque personnel de développer un cancer de 2 à 3 fois et quadruple si le cancer est diagnostiqué avant 50 ans. Certains syndromes génétiques augmentent de façon dramatique le risque comme la polypose familiale adénomateuse (FAP) et le cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC). Ils ne représentent que 4 % des cancers colorectaux. Cependant, les patients des familles atteintes ont entre 70 % (HNPCC) et 100 % (FAP) de risques de développer un CCR.

Les malades traités pour une maladie de Crohn colique ou une colite ulcéreuse sont également plus à risque. Certaines études ont démontré que 20 à 30 % des patients ayant une évolution de plus de 20 à 30 ans développeront un CCR. Les facteurs de risque modifiables comprennent l'alimentation, la consommation d'alcool, le tabagisme, l'inactivité physique et l'obésité.

#### COMMENT DÉPISTER

Plusieurs modalités de dépistage sont disponibles actuellement, avec une efficacité variable selon la technique utilisée. Le moyen de dépistage choisi ainsi que sa fréquence doivent être individualisés pour chaque patient, en tenant compte des facteurs de risque personnels. Il est recommandé actuellement de subir une recherche de sang occulte dans les selles (FOBT) tous les deux ans à partir de 50 ans. Ceci est l'examen le plus facile et le plus sécuritaire disponible. Par contre, sa sensibilité et sa spécificité sont faibles et un résultat positif nécessitera des examens complémentaires par lavement baryté ou de façon plus optimale par colonoscopie. On a calculé que le taux de mortalité par CCR diminuerait de 17 % si 7 Canadiens sur 10 faisaient le FOBT tous les 2 ans entre 50 et 74 ans. Le dépistage peut également se faire par sigmoïdoscopie, colonoscopie ou lavement baryté. L'avantage de la colonoscopie est de pouvoir résecter dans un même temps les polypes pré-cancéreux et éviter la progression vers le cancer. Par contre, cet examen, même s'il est reconnu très sécuritaire, comporte des risques de complications comme la perforation ou l'hémorragie (1 à 3 cas pour 1 000 examens effectués).

#### PROBABILITÉ DE MORTALITÉ

La survie dépend du stade initial de la maladie. Lorsque détectée à un stade très précoce, plus de 90 % des patients seront en vie 5 ans plus tard. Par contre, chez les patients dont la maladie est localisée, mais avec des adénopathies locales atteintes, le taux de survie après 5 ans sera d'environ 65 %. Et seulement 8 % des patients avec métastases à distance seront encore en vie après 5 ans.

#### TRAITEMENT

Le traitement dépend du stade et de la localisation du cancer. La base du traitement pour les cancers non métastatiques demeure la chirurgie. Un traitement adjuvant pourra être offert aux patients chez qui on documente des facteurs de mauvais pronostic, soit une atteinte ganglionnaire péri-tumorale, une perforation colique ou un obstruction intestinale complète et des facteurs pathologiques comme une tumeur peu différenciée ou avec envahissement vasculaire, lymphatique ou péri-neural. La chimiothérapie adjuvante recommandée actuellement est le FOLFOX (association 5-FU, leucovorin et oxaliplatine) pendant 6 mois. On peut espérer une réduction du risque relatif de récurrence

*« Il est recommandé actuellement de subir une recherche de sang occulte dans les selles (FOBT) tous les deux ans à partir de 50 ans. Ceci est l'examen le plus facile et le plus sécuritaire disponible. »*

de la maladie de 24 à 28 %, tout dépendant du stade initial de la maladie.

### PRÉVENTION

La prévention passe avant tout par l'adoption de saines habitudes de vie et par l'éducation des patients à la nécessité de participer à un programme de dépistage individualisé. La pharmacothérapie est controversée. La consommation d'aspirine et d'AINS à long terme réduit l'incidence de polypes et de CCR. Par contre, les effets secondaires non négligeables de ces médicaments empêchent pour le moment une prescription spécifique à la prévention du CCR.

#### TABLEAU PRÉVENTION

- **Avoir un régime faible en graisses et riche en fibres, fruits et légumes**
- **Réduire la consommation de viandes rouges, frites, grillées ou rôties au BBQ**
- **Limiter la consommation d'alcool**
- **Cesser de fumer**
- **Être physiquement actif et maintenir un poids santé**
- **Accroître la consommation d'acide folique, de calcium et de vitamine D**
- **Participer à un programme de dépistage**

*« La prévention passe avant tout par l'adoption de saines habitudes de vie et par l'éducation des patients à la nécessité de participer à un programme de dépistage individualisé. »*

### PERSPECTIVES D'AVENIR

La diminution de la mortalité par CCR devra passer par la mise en place d'un programme de dépistage organisé et accessible pour les patients. Des recherches sont en cours pour améliorer les méthodes de dépistage, soit par la recherche d'ADN anormal dans les selles ou par la mise en place de nouvelles modalités d'imagerie comme la colonoscopie virtuelle (par tomographie). Plusieurs études sont en cours pour la pharmacoprévention. Par exemple, l'association de calcium et d'aspirine, les suppléments de bêta-carotène ou le sélénium.

La collaboration entre pharmaciens et médecins est primordiale dans plusieurs étapes de la prise en charge du CCR. Par exemple, le pharmacien pourra aviser un patient qui croit avoir un saignement hémorroïdaire de visiter son médecin pour s'assurer qu'il n'y a pas une lésion plus grave sous-jacente. Les conseils du pharmacien sont souvent essentiels à la bonne prise d'une préparation colique pour une colonoscopie, ce qui améliore grandement la réussite et la sensibilité de l'examen. Par-dessus tout, le pharmacien et le médecin travaillent étroitement à l'administration des médicaments de chimiothérapie, que ce soit pour le choix des molécules, le mode d'administration, mais également la gestion des effets secondaires malheureusement fréquents.



#### TABLEAU RÉCAPITULATIF CCR

- **1 homme sur 14 et 1 femme sur 16 en souffriront**
- **Plus de 90 % de guérison si détection précoce**
- **Moyen idéal de dépistage : a minima FOBT tous les 2 ans après 50 ans**
- **Dans un monde idéal : colonoscopie au moins 1 fois dans sa vie après 50 ans**

### RECOMMANDATION LA PLUS IMPORTANTE

L'adoption de saines habitudes de vie et la participation régulière à un programme de dépistage permettraient de réduire de 50 % l'incidence des CCR au Canada. ■

### LIEUX À CONSULTER

Statistique Canada [www.statcan.ca](http://www.statcan.ca)

Société canadienne du cancer [www.cancer.ca](http://www.cancer.ca)

Institut national du cancer du Canada  
[www.ncic.cancer.ca](http://www.ncic.cancer.ca)

Le groupe de recherche français GERCOR  
[www.canceronet.com](http://www.canceronet.com)

American Society of Clinical Oncology  
[www.asco.org](http://www.asco.org)



# TAXOTERE<sup>®</sup>

## Contribue depuis 10 ans à la lutte contre le cancer du sein métastatique

L'emploi de TAXOTERE est indiqué dans le traitement du cancer du sein avancé localisé ou métastatique. L'emploi de TAXOTERE en association avec de la doxorubicine comme traitement de première intention doit être réservé aux patientes présentant une affection pouvant menacer le pronostic vital (notamment, la présence de métastases viscérales ou pulmonaires). L'emploi de TAXOTERE en association avec Xeloda<sup>®</sup> (capécitabine) est indiqué dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique après l'échec d'une chimiothérapie comportant de l'anthracycline. Consulter la monographie de produit pour obtenir des renseignements sur l'emploi de TAXOTERE pour le traitement d'autres types de cancer.

Les effets indésirables signalés le plus souvent chez des patients ayant reçu TAXOTERE en monothérapie étaient les suivants: leucopénie (95,6%), neutropénie (95,5%), anémie (90,4%), alopecie (75,8%), asthénie (61,8%), effets neurosensoriels (49,3%), réactions cutanées (47,6%), rétention liquidienne (47,0%), stomatite (41,7%), diarrhée (39,0%), nausées (38,9%), fièvre (32,1%), altérations unguéales (30,6%), vomissements (22,3%), infection (21,6%) et réactions d'hypersensibilité (21,0%).

Parmi toutes les réactions signalées, les effets indésirables suivants étaient de classe 3 ou 4: neutropénie (classe 4: 75,4%), leucopénie (classe 4: 31,6%), asthénie (grave: 12,8%), anémie (8,8%), rétention liquidienne (grave: 6,9%), infection (6,1%), stomatite (5,5%), réactions cutanées (4,8%), diarrhée (4,7%), effets neurosensoriels (classe 3: 4,3%), nausées (3,9%), vomissements (2,7%), altérations unguéales (graves: 2,5%) et fièvre (2,1%).

L'emploi de TAXOTERE est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité à ce produit ou à d'autres médicaments contenant du polysorbate 80. TAXOTERE ne doit pas être utilisé chez les patients dont la numération des polynucléaires neutrophiles est inférieure à 1 500 cellules/mm<sup>3</sup>. L'emploi de TAXOTERE est contre-indiqué en présence d'insuffisance hépatique grave.

La neutropénie est l'effet indésirable le plus fréquemment signalé. Le nombre des polynucléaires neutrophiles atteint sa valeur la plus basse dans un délai médian de 7 jours après l'administration du produit. Il est recommandé de réaliser de fréquentes numérations globulaires pendant le traitement. Le traitement par TAXOTERE ne doit pas être répété tant que le nombre des polynucléaires neutrophiles n'a pas atteint au moins 1 500 cellules/mm<sup>3</sup>.

Veillez consulter la monographie de produit pour connaître la posologie, les mises en garde, les précautions et les précisions relatives à la sélection des patients.

Référence: Monographie de TAXOTERE, mars 2006.

Copyright © 2006 sanofi-aventis. Tous droits réservés.  
sanofi-aventis Canada Inc., Laval (Québec) H7L 4A8



**RAYMONDE CHARTRAND**  
**M.D., C.S.P.Q., ABNM**  
*Professeur titulaire de clinique*  
*Spécialiste en médecine nucléaire,*  
*Hôpital Saint-Luc (CHUM)*

# LE CANCER DE LA THYROÏDE

**QUOIQUE LE CANCER DE LA THYROÏDE NE SOIT PAS LE CANCER LE PLUS FRÉQUENT, MOINS DE 1 % DE TOUS LES CANCERS, CELUI-CI EST LE PLUS FRÉQUENT DE TOUS LES CANCERS ENDOCRINIENS ET LE PLUS MORTEL. CEPENDANT, CONTRAIREMENT AUX AUTRES CANCERS, IL EST PRESQUE TOUJOURS « GUÉRISSABLE ». LA DÉCOUVERTE D'UN NODULE (MASSE) THYROÏDIEN SOULÈVE LA POSSIBILITÉ D'UN CANCER.**

En Amérique du Nord, environ 19 500 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année avec 1 300 décès annuels. Cependant, 500 000 patients ont été traités efficacement et survivent. L'incidence annuelle varie entre 0,5 et 10 cas par 100 000 de population. Les statistiques canadiennes pour 2003 démontrent 8,63 cas par 100,000 habitants, soit 11 cas pour l'Ontario alors que la province de Québec est légèrement sous la limite canadienne avec 7,26 cas par 100 000 habitants.

## INCIDENCE DU CANCER PAR PROVINCE/TERRITOIRE

L'incidence augmente avec l'âge chez l'adulte. L'âge moyen se situe d'une part entre 45 et 50 ans et d'autre part chez le jeune de moins de 20 ans. Le cancer est de deux à quatre fois plus fréquent chez la femme que chez l'homme. Cependant, un nodule chez l'homme a un plus grand risque de cancer. De 5 à 36 % des adultes ont des cancers occultes à l'autopsie. Ces cancers sont petits (< 1 cm) et sont mieux reconnus et diagnostiqués actuellement grâce à une analyse microscopique sérieuse plus poussée.

tion peut s'expliquer par une meilleure sensibilisation des patients, des médecins et par des moyens de détection très sensibles dont l'échographie ou la tomодensitométrie (CT-scan) à la suite d'investigation pour d'autres pathologies.

## FACTEURS DE RISQUE

Le seul facteur de risque reconnu est l'irradiation à la thyroïde dans le jeune âge. Avant 1960, on irradiait à faible dose (500 – 1500 rads) diverses conditions médicales : acné, amygdalite, mycose de la tête, thymus hypertrophique, tuberculose du cou, etc. Une période de latence de 5 ans a été observée avant l'apparition du cancer papillaire avec un pic à 20 ans et un déclin sur une période de 20 ans. L'accident de Chernobyl en 1986 a prouvé que les radioisotopes de l'iode avaient un effet cancérogène sur la thyroïde chez les enfants âgés de moins de 10 ans avec une période de latence de seulement 4 ans.

À l'âge adulte, les doses diagnostiques ou thérapeutiques d'iode et l'irradiation externe ne semblent pas majorer le risque. Cependant, toute histoire d'irradiation externe (lymphome, Hodgkin) mérite d'être surveillée et investiguée. En ce qui concerne le cancer folliculaire, celui-ci serait plus prévalent dans les régions pauvres en iode.

L'association familiale est très rare pour les cancers papillaires (« Cowden » : hamartome multiple; « Gardner » : polypose familiale; aussi une forme familiale de carcinome papillaire).

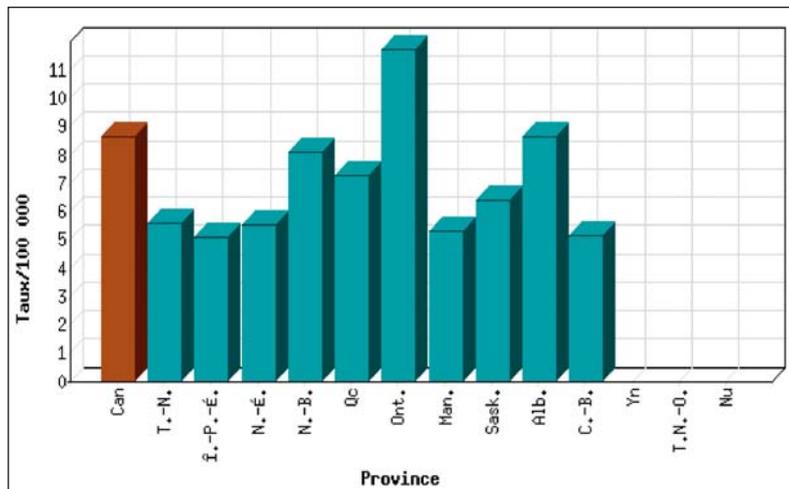
Cependant, dans le cancer médullaire, il faut investiguer toute la famille avec les tests biochimiques appropriés même si l'on ne peut déceler de nodule. Le cancer médullaire est aussi associé à d'autres pathologies endocriniennes (hypophyse, parathyroïde, surrénales, pancréas). Le syndrome est appelé néoplasie endocrinienne multiple (MEN type I – II).

## CLASSIFICATION

Il existe quatre types de cancer. Les plus fréquents appelés carcinomes bien différenciés (80 %-95 %) comprennent le cancer papillaire (70 % à 80 %) et le cancer folliculaire (15 % à 25 %) ou sa variante, le carcinome à cellules de Hürthle (2 % à 5 %). Ces cancers bien différenciés sont radiosensibles et sécrètent de la thyroglobuline.

Les cancers médullaires représentent 5 % des cancers thyroïdiens. Ils originent des cellules parafolli-

**Tumeur du corps thyroïde, deux sexes combinés, tous les âges, 2003**  
**Taux standardisé d'incidence par âge pour 100 000 habitants (Canada 1991)**



Infostats@statcan.ca

Un registre français « Francim » actualisant les données du cancer thyroïdien notait une augmentation du cancer de 6,2 % par an chez l'homme et de 8,1 % par an chez la femme. Cette augmenta-

culaires ou cellules « C » et produisent la calcitonine. Le traitement est essentiellement chirurgical.

Les cancers anaplasiques ou indifférenciés sont rares (< 5 %) et sont d'une gravité extrême. Il existe enfin de très rares formes de cancers : lymphome, épithélioma malpighien, etc.

### LE DIAGNOSTIC

Tout nodule palpé n'est pas un cancer car 80 % à 95 % des nodules sont bénins. La majorité des cancers sont asymptomatiques. Certains éléments peuvent suggérer un cancer : l'âge si < 20 ans ou > 60 ans et s'il s'agit d'un homme. Lorsqu'il y a un changement de la voix, dysphagie ou dyspnée, le cancer est alors très avancé.

Pour confirmer le diagnostic, l'examen le plus fiable est la cytoponction en ce qui concerne le cancer papillaire. Cependant, pour le cancer folliculaire, il faut souvent procéder à une chirurgie car les critères de malignité reposent sur l'envahissement vasculaire ou capsulaire à l'examen histologique.

La cytoponction réalisée par un spécialiste expérimenté et interprétée par un cytopathologiste compétent a une sensibilité de 95 % à 98 % et une spécificité de 97 % à 99 %. La cytoponction sous échographie peut amener de meilleurs résultats si la lésion est profonde ou s'il s'agit d'une lésion mixte à composante kystique. L'échographie permet aussi d'évaluer les caractères du nodule unique ou associé à d'autres nodules.

La scintigraphie thyroïdienne s'avère utile pour déterminer le statut fonctionnel d'un nodule suspect de lésion folliculaire. Seulement 5 % des nodules sont « chauds », c'est-à-dire fonctionnels et ceux-ci sont rarement malins. L'incidence de nodule fonctionnel est plus grande parmi les lésions folliculaires. Une telle trouvaille scintigraphique évite donc une chirurgie. La scintigraphie est cependant peu utile pour les nodules infracentimétriques.

Le bilan biologique devrait inclure une TSH. La calcitonine est un bon marqueur des cancers médullaires mais ne doit pas être faite de routine.

### CLASSIFICATION ET STADE

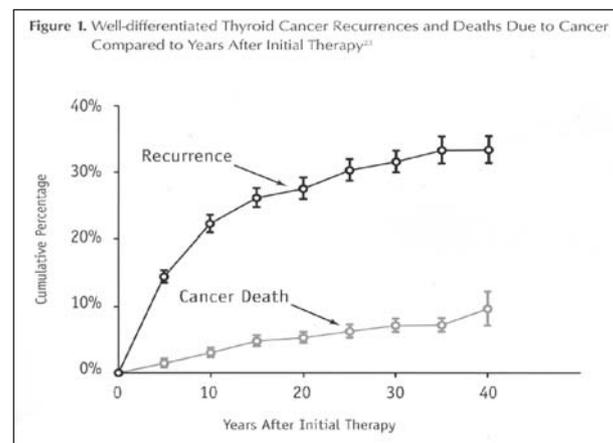
Avant d'aborder le traitement, il est important de reconnaître les patients à faible risque de récurrence ou de mortalité car leur traitement et leur suivi différenciera des patients à haut risque.

Dans le but d'uniformiser le diagnostic et l'attitude thérapeutique, le TNM a été adopté par le American Joint Committee on Cancer (AJCC) et le Tumor-Node-Metastasis (TNM) Committee of the International Union Against Cancer (UICC). Le nouveau TNM adapté tient compte de l'âge au diagnostic (l'âge < 45 ans sert à déterminer le stade), de l'extension de la tumeur (T), de la présence de



ganglions (nodes) N<sub>1</sub> ou N<sub>0</sub>, et de la présence de métastases M<sub>1</sub> ou M<sub>0</sub>.

Ainsi, tout patient de moins de 45 ans, sans tenir compte de T ou N, est considéré stade I s'il n'a pas de métastases à distance; avec métastases à distance, il devient un stade II. Chez les patients de plus de 45 ans, la classification est conventionnelle (TNM standard).



Mazzaferri EL, Jhian SM. AM J MED. 1994; 97 :418-428

Il ne faut pas oublier que même chez les patients à faible risque, il y a un risque de récurrence et même qu'une minorité peut en décéder.

Certains types de cancer papillaire sont plus agressifs : « tall cell », « sclérosant ». Les cancers folliculaires, surtout s'ils sont envahissants par opposition à minimalement envahissant, peuvent métas-

*« Les cancers thyroïdiens bien différenciés démontrent une progression lente et un bon pronostic, mais il demeure nécessaire de suivre ces patients afin de détecter toute récurrence (20% à 30%). »*

*« En soi, les cancers thyroïdiens évoluent lentement, de façon indolente, présentent peu de morbidité et de mortalité et un haut taux de guérison. »*



tasier aux os et aux poumons. Le cancer folliculaire à cellules de Hürthle est aussi plus agressif.

### LE TRAITEMENT

Nous aborderons seulement le traitement des cancers bien différenciés.

### LA CHIRURGIE

La chirurgie est le traitement initial et devrait être faite par un chirurgien expert en thyroïde. Certains auteurs préconisent la lobectomie et l'isthmectomie pour les petits cancers papillaires < 1 cm de bon pronostic, mais comme les cancers papillaires sont souvent multicentriques et bilatéraux, la majorité des experts recommandent une thyroïdectomie totale ou quasi-totale, car ceci facilite le suivi et augmente la spécificité du dosage de la thyroglobuline comme marqueur du cancer dans le suivi.

Pour les néoplasies folliculaires, on procède initialement à une lobectomie car le diagnostic ne peut être obtenu sur la base de la seule biopsie ou de la congélation puisqu'il faut démontrer l'envahissement capsulaire ou vasculaire à l'histologie. Dans la majeure partie des patients (surtout s'il s'agit d'un cancer à cellules de Hürthle), on procède à une thyroïdectomie de complétion sans risque appréciable de complications.

La dissection de routine du compartiment central (aire ganglionnaire VI) devrait être faite dans les cancers papillaires et les carcinomes à cellules de Hürthle. Dans le cancer folliculaire, la thyroïdectomie totale ou quasi-totale sans dissection ganglionnaire pourrait être appropriée.

Cependant, si des métastases ganglionnaires sont prouvées par biopsie, détectées cliniquement ou démontrées à l'imagerie, une dissection du compartiment latéral devrait être faite.

### IODE RADIOACTIF

Suite à la chirurgie, un traitement ablatif à l'iode-131 est donné pour détruire le moindre tissu thyroïdien restant, les cellules cancéreuses occultes microscopiques et possiblement détruire les métastases. Pour que le traitement à l'iode radioactif soit efficace, toute hormonothérapie (T4 ou T3) doit être cessée avant le traitement, de sorte que la TSH du patient doit s'élever à > 30 mU/l pour stimuler la captation par le tissu thyroïdien résiduel. Depuis 2002, avec l'introduction de la TSH humaine recombinante (Thyrogen), on pourrait procéder au traitement ablatif avec cette TSH exogène et ainsi éviter tous les symptômes et les complications de l'hypothyroïdie. Cette indication est approuvée en Europe mais non en Amérique du Nord. Cependant, certaines conditions médicales justifient son usage : maladies psychiatriques, patients en insuffisance rénale, maladies sévères, métastases. Après traitement à l'iode radioactif, une scintigraphie pancorporelle est réalisée 7 à 10 jours post-traitement.

### TRAITEMENT HORMONAL

L'hormonothérapie (l-thyroxine) est débutée après le traitement ablatif à l'iode-131. Le but est de freiner la TSH et ainsi d'empêcher toute stimulation de tissu potentiel néoplasique. La dose utilisée de T4 est ajustée selon le poids du patient (2µgr/Kg) et dépendant du risque de récurrence et de mortalité ajustée pour que la TSH soit inférieure à < 0,1 et même près de 0,01 mU/l. Pour les patients à faible risque, la TSH peut être maintenue à 0,1 - 0,4 mU/l. Il s'agit donc d'une dose de T4 supérieure à celle utilisée pour une hypothyroïdie (1,6 µgr/Kg).

### SURVEILLANCE

Les cancers thyroïdiens bien différenciés démontrent une progression lente et un bon pronostic, mais il demeure nécessaire de suivre ces patients afin de détecter toute récurrence (20 % à 30 %).

La thyroglobuline (Tg) (aussi la TSH) sont mesurées sous freination (l-thyroxine). La première année (6 à 12 mois) après le traitement à l'iode radioactif, on procèdera à un contrôle scintigraphique pancorporel avec dosage de la Tg sous stimulation au Thyrogen (TSH humaine recombinante). Ceci évite l'arrêt de la l-thyroxine et les effets de l'hypothyroïdie.

En plus de l'examen clinique, l'échographie cervicale (lit thyroïdien, compartiment central et latéral du cou) faite par un expert en cancer thyroïdien sert à détecter toute apparition ganglionnaire d'allure suspecte et si nécessaire, on procèdera à une cytoponction sous échographie. Ce contrôle est suggéré 6 à 12 mois après chirurgie et annuellement pour 3 à 5 ans suivant le risque du patient et le taux de la thyroglobuline.

# Prise en charge optimum à vie du cancer de la thyroïde – *sans risque d'hypothyroïdie.*



## POSOLOGIE



**Thyrogen<sup>®</sup> permet des tests précis et favorise la fidélité au traitement en permettant aux patients de vivre sans l'interruption causée par l'hypothyroïdie<sup>1</sup>.**

\*Noter : Si une scintigraphie du corps entier est réalisée. La dose est établie par le médecin.

La posologie requiert une reconstitution avec 1,2 mL d'eau stérile pour injection, USP; 1,0 mL de solution (contenant 0,9 mg de thyrotropine alfa) de THYROGEN<sup>®</sup> est administré à raison de deux injections intramusculaires dans le muscle fessier à 24 heures d'intervalle.

Thyrogen<sup>®</sup> est indiqué à titre d'outil diagnostique d'appoint pour le dosage de la thyroglobuline (Tg) sérique, avec ou sans imagerie par iode radioactif, pour le suivi des patients présentant un cancer bien différencié de la thyroïde. Thyrogen<sup>®</sup> est contre-indiqué chez les patients qui ont une hypersensibilité connue à la TSH naturelle ou recombinante ou à tout autre élément de la préparation. Des réactions d'hypersensibilité, telles qu'urticaire, éruptions cutanées, prurit et bouffées vasomotrices ont été signalées lors des essais cliniques et après la mise en marché du produit selon une incidence < 1 %. Les réactions indésirables les plus fréquentes signalées sont les céphalées, les nausées, l'asthénie et les vomissements. Pour plus de renseignements au sujet de Thyrogen<sup>®</sup>, veuillez consulter la monographie du produit.

Pour plus de renseignements au sujet de THYROGEN<sup>®</sup>, veuillez consulter la monographie complète du produit ou communiquer avec Genzyme Canada Inc., au numéro 1-877-220-8918.

Référence : 1. Monographie de Thyrogen<sup>®</sup>, 2004, Genzyme Canada Inc.

S'il y a persistance de tissu thyroïdien avec une Tg augmentée, on peut procéder à un autre traitement à l'iode radioactif. S'il y a évidence de maladie ganglionnaire opérable, un évidement cervical doit être fait.

Si la scintigraphie pancorporelle est négative et que la thyroglobuline n'est pas augmentée, on pourrait procéder pour les 3 à 5 années suivantes au dosage de thyroglobuline régulièrement sous freination (prise de l-thyroxine et TSH freinée) et annuellement sous Thyrogen.

En présence d'une scintigraphie pancorporelle négative et d'une thyroglobuline augmentée, en plus de l'échographie, le CT-scan et même le TEP (tomographie par émission de positrons avec F<sup>18</sup>-fluorodeoxyglucose) pourraient être utilisés à la recherche de métastases.

## RECOMMANDATIONS

Lorsque le diagnostic de cancer est posé par cytoponction, il est nécessaire d'avoir une échographie avant la chirurgie. La présence de ganglions peut influencer l'approche chirurgicale : thyroïdectomie totale ± évidement cervical.

Dans l'investigation, si une tomодensitométrie est absolument nécessaire, on devrait éviter l'infusion d'iode, car cet apport exogène d'iode compétitionne avec l'iode radioactif et l'on doit alors retarder le traitement à l'iode d'au moins deux mois après infusion.

De même, tout produit contenant de l'iode doit être éliminé environ 15 jours avant le traitement à l'iode radioactif, d'où la diète sans sel (hypoiodée) qu'on recommande aux patients. Ceci inclut aussi les vitamines et tout produit naturel douteux.

Lors du dosage de la thyroglobuline, on devrait automatiquement obtenir le dosage des anticorps anti-thyroglobuline. La présence d'anticorps nuit à l'interprétation du dosage de la thyroglobuline, mais est un signe indirect de la présence de celle-ci. De même, pour la fiabilité et la reproductibilité des résultats, le dosage devrait toujours être fait dans le même laboratoire. Ce dosage n'est cependant jamais nécessaire avant l'opération (puisque'il y a du tissu résiduel).

Lorsque l'on doit retarder le traitement à l'iode radioactif plus de 4 à 6 semaines après l'opération, le patient peut recevoir de la l-thyroxine ou de préférence du Cytomel (T3) car la demi-vie de celui-ci est plus courte (1-2 jours/7 jours).

Dans la surveillance des patients, le médecin de famille ne devrait pas se surprendre si le patient est en hyperthyroïdie car dépendant de la gravité du cancer, on veut une suppression totale de la TSH pour éviter toute stimulation sur les cellules cancéreuses. Chez certains patients symptomatiques (tachycardie, insomnie, risque d'ostéoporose) et évoluant bien, la dose de Synthroid pourrait être réduite. Mais avant de penser à réduire la dose de l-thyroxine, on conseille de communiquer avec le spécialiste qui assure le suivi du patient.



## PRÉVENTION ET DÉPISTAGE

L'histoire médicale et l'examen clinique demeurent l'approche conventionnelle. La mesure de la TSH évalue la fonction thyroïdienne. L'échographie cervicale et la scintigraphie thyroïdienne doivent être utilisées à bon escient. La tomодensitométrie (CT-scan) ne devrait pas être utilisée de routine à moins de symptômes compressifs.

## COLLABORATION MÉDECIN-PHARMACIEN

Le Cytomel (triiodothyronine) est parfois prescrit pour de courte durée avant un examen ou un traitement à l'iode radioactif pour diminuer les symptômes d'hypothyroïdie après chirurgie ou arrêt de la l-thyroxine pour un mois. L'arrêt du cytomel pendant 15 jours suffit à entraîner une augmentation de la TSH.

La l-thyroxine chez les patients avec un cancer thyroïdien est prescrite suivant le poids et aussi dans le but de supprimer la TSH. La dose est donc plus grande (2 µg/kilo) que chez un simple hypothyroïdien (1.6 µg/kilo).

Suite à une thyroïdectomie totale, le patient peut occasionnellement, pour une certaine période, présenter une hypocalcémie. Le calcium ne devrait pas être ingéré concomitamment à la l-thyroxine (Synthroid, Eltroxin) car ce dernier sera

mal absorbé. Le clinicien se verrait obligé d'augmenter la dose alors qu'un horaire différent dans la prise des médicaments règlera facilement le problème.

**TABLEAU RÉCAPULATIF**

L'incidence plus grande de cancers thyroïdiens, surtout papillaires, est en partie attribuable à la découverte fortuite et précoce de nodules thyroïdiens lors d'échographie cervicale ou lors d'un examen radiologique (radiographie pulmonaire, tomodynamométrie).

En soi, les cancers thyroïdiens évoluent lentement, de façon indolente, présentent peu de morbidité et de mortalité et un haut taux de guérison.

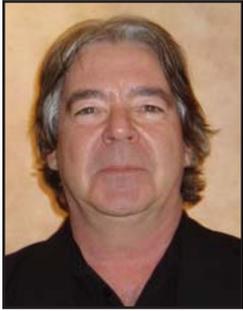
Cependant, ces cancers peuvent récidiver et certains cancers ont un caractère plus agressif.

Il est important de bien identifier les patients à faible risque et à haut risque en tenant compte de l'âge, du sexe, des caractéristiques de la tumeur (sous-types histologiques), de son extension et de la présence de métastases (ganglionnaires ou autres) au moment du diagnostic.

La surveillance est donc importante initialement et à long terme. La mesure de la thyroglobuline sous freination et sous Thyrogen combinée avec une échographie cervicale de qualité fournissent les meilleurs indices de maladie résiduelle ou récidivante. ■

<b>TNM CLASSIFICATION SYSTEM FOR DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA</b>		
<b>Definition</b>		
T1	Tumor diameter 2 cm or smaller	
T2	Primary tumor diameter > 2 to 4 cm	
T3	Primary tumor diameter > 4 cm limited to the thyroid or with minimal extrathyroidal extension	
T4a	Tumor of any size extending beyond the thyroid capsule to invade subcutaneous soft tissues, larynx, trachea, esophagus, or recurrent laryngeal nerve.	
T4b	Tumor invades prevertebral fascia or encases carotid artery or mediastinal vessels	
TX	Primary tumor size unknown, but without extrathyroidal invasion	
N0	No metastatic nodes	
N1a	Metastases to level VI (pretracheal, paratracheal, and prelaryngeal / Delphian lymph nodes)	
N1b	Metastasis to unilateral, bilateral, contralateral cervical or superior mediastinal mode metastases	
NX	Nodes not assessed at surgery	
M0	No distant metastases	
M1	Distant metastases	
MX	Distant metastases not assessed	
<b>Stage</b>		
	Patient age < 45 years	Patient aged 45 years or older
Stage I	Any T, any N, M0	T1, N0, M0
Stage II	Any T, any N, M1	T2, N0, M0
Stage III		T3, N0, M0 T1, N1a, M0 T2, N1a, M0 T3, N1a, M0
Stage IVA		T4a, N0, M0 T4a, N1a, M0 T1, N1b, M0 T2, N1b, M0 T3, N1b, M0 T4a, N1b, M0
Stage IVB		T4b, Any N, M0
Stage IVC		Any T, Any N, M1

Used with permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original source for this material is the AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition (2002). Published by Springer-Verlag, New York, Inc.



**D<sup>r</sup> Guy Sylvestre,  
C.S.P.Q., F.R.C.P.,**

*Directeur associé de la  
Clinique de dermatologie  
esthétique de Montréal,  
dermatologue depuis  
32 ans.*

# LES CANCERS DE LA PEAU

## PROBLÉMATIQUE

Il y a là un fait dérangeant et aberrant : l'incidence des cancers de la peau augmente d'année en année. Malgré les programmes de dépistage et les campagnes de sensibilisation aux mesures de protection solaire, en 2006 il y a eu 880 décès dus au mélanome au Canada et 7 910 aux États-Unis. Au total, 8 790 personnes en sont mortes. C'est près de trois fois plus de décès que ceux causés par les attentats du 11 septembre 2001...

Mais ces cancers ne sont pas des « terroristes » cachés : ils sont là, en pleine vue, ils s'installent sous nos yeux. Ils sont là, identifiables par leurs caractéristiques morphologiques, par leurs couleurs qui devraient, à mon avis, être enseignées à l'école. Pris à temps, ils n'auront pas l'occasion de tuer. La survie de 5 ans chez les gens atteints de mélanome mince (indice de Breslow < à 1,0 mm d'invasion) est de plus de 90 %.

Il y a trois grands chapitres dans les cancers de la peau :

1. Le mélanome responsable de la grande majorité des décès.
2. Le carcinome basocellulaire non métastatique, mais très fréquent.
3. Le carcinome spinocellulaire, il peut métastaser et être mortel.

## INCIDENCES

	USA	CANADA
Nouveaux cas de mélanomes (2006)	62 190	4 500
Décès de mélanome (2006)	7 910	880
Cancers de la peau autres que le mélanome (2006) (basocellulaire et spinocellulaire)	-----	78 000

Résultats du programme de dépistage du cancer de la peau de l'Académie américaine de dermatologie :

	Nombre d'individus	Basocellulaires	Spinocellulaires	Mélanome
1985	32 000	1 056	163	97
2005	82 532	5 659	1 411	794



Incidence du mélanome aux États-Unis :

Taux pour 100 000 habitants	
1975	2002
7,9	18,3

Incidence du mélanome au Canada :

Taux pour 100 000 habitants	
1977	2006
5,5	13,7

C'est en Australie que l'incidence du mélanome est la plus élevée au monde, avec un risque de 1 sur 16 chez les hommes et de 1 sur 24 chez les femmes.

Changement annuel dans l'incidence de cancer (États-Unis) :

	1973 à 1990	1991 à 2003
<b>Mélanome</b>	+ 2,5 %	+ 4,1 %
<b>Thyroïde</b>	+ 4,7 %	+ 0,8 %
<b>Prostate</b>	- 1,9 %	+ 3,5 %
<b>Sein</b>	+ 0,1 %	+ 1,9 %
<b>Poumon</b>	- 0,8 %	+ 1,8 %
<b>Col de l'utérus</b>	- 2,8 %	- 2,6 %

## COMMENTAIRES

Au Canada, il n'y a que deux types de cancers dont l'incidence a augmenté à un taux moyen annuel supérieur à 2 % depuis 1993 :

- Le mélanome à 2,4 % par année
- La thyroïde à 5,1 % par année

Notons ici que le cancer du col utérin, par dépistage (test de Pap), a vu son incidence et sa mortalité diminuer de 50 % et 60 % en 30 ans.

La hausse de l'incidence du mélanome, du basocellulaire et du spinocellulaire peut être liée au plus grand nombre d'heures passées à l'extérieur, surtout durant les vacances, mais aussi à l'amélioration des méthodes de détection de la maladie.

## FACTEURS DE RISQUE PARTICULIERS AU MÉLANOME :

- Dans la plupart des cas, le mélanome touche les parties du corps qui ne sont exposées que de temps à autres au soleil, comme le dos, le cou et l'arrière des jambes.
- La présence d'une grande quantité de grains de beauté, surtout s'ils sont atypiques (naevi dysplasiques).
- Teint pâle, peau couverte de taches de rousseur.
- Coups de soleil sévères pendant l'enfance.
- Antécédents familiaux de mélanome.
- La fréquentation régulière des salons de bronzage augmente le risque de développer un mélanome ou des carcinomes basocellulaires et spinocellulaires.

QC	N-É	Î-P-É	N-B	T-N	ONT	MAN	ALB	C-B	SASK
9	21	20	17	13	15	13	15	15	10

## IDENTIFICATION DU MÉLANOME

Le mélanome doit être suspecté lorsqu'on observe un des 5 critères suivants (ABCDE) :

- Asymétrie** : une moitié de la lésion pigmentaire diffère de l'autre
- Bordure irrégulière** : les bords sont dentelés, encoches, flous
- Coloration anarchique** : variation dans la pigmentation, beige, brun, noir, gris, ardoise (et même bleu, rouge, blanc, etc.)
- Diamètre** : plus grand que 6mm, environ la taille de la gomme à effacer d'un crayon
- Évolution** : un changement dans les caractéristiques, souvent lent, mais parfois rapide, avec élévation, sensibilité, rougeur, érosion, saignement

Il y a quatre différents types de mélanomes :

### 1. Mélanome à extension superficielle



Lésion foncée asymétrique avec bordures irrégulières et une diversité de couleurs, qui peut se manifester n'importe où mais le plus souvent à la partie supérieure du tronc (en particulier chez l'homme) et à la partie inférieure des jambes (en particulier chez la femme).

### 2. Mélanome modulaire



Lésion surélevée avec des bords réguliers d'une couleur gris foncé ou bleu noir qui peut se situer à n'importe quel endroit, même dans des régions qui ne sont pas exposées au soleil.

### 3. Mélanome lentigo malin



Grosse lésion plane de couleur ocre à brune avec des zones brun foncé/noires, des bordures irrégulières et encoches avec un module pigmenté qui s'y développe chez les gens âgés; survient dans des régions d'exposition chronique au soleil comme la figure, le cou, le dos des mains, la partie inférieure des jambes.

*« La hausse de l'incidence du mélanome, du basocellulaire et du spinocellulaire peut être liée au plus grand nombre d'heures passées à l'extérieur, surtout durant les vacances, mais aussi à l'amélioration des méthodes de détection de la maladie. »*

« On peut prévenir la plupart des cancers de la peau. La façon la plus efficace de réduire le risque est de diminuer l'exposition aux rayons ultraviolets (UV). »

#### 4. Mélanome acral lentigineux



Tache de couleur ocre à brune avec des zones brun foncé/noires, des bords irréguliers aux paumes des mains, plantes des pieds ou sous les ongles.

#### IDENTIFICATION DU CARCINOME BASOCELLULAIRE

Il survient aux régions exposées au soleil (visage, tronc, partie supérieure du dos). Il se présente comme une papule ferme en forme de dôme surélevé :



- sur laquelle et autour de laquelle apparaissent des vaisseaux sanguins minuscules (télangiectasies)
- qui est souvent de couleur chair, mais qui peut être rose, rouge, même bleu ou noir
- dont le centre peut s'ulcérer et saigner fréquemment (« un bobo qui ne guérit pas... »)
- dont les bordures surélevées, roulées, sont blanc laiteux, nacrées, d'aspect cireux
- certains types de carcinomes basocellulaires ressemblent à une plaque squameuse et croûteuse dont le centre est rouge

#### IDENTIFICATION DU CARCINOME SPINOCELLULAIRE



Il se présente aux zones irradiées par le soleil (visage, oreilles, cou, avant-bras et au dos des mains) comme une plaque squameuse et rouge, surélevée :

- qui peut se transformer en ulcère
- qui peut se développer graduellement en module ferme de couleur rose pâle ou blanc
- qui peut former à sa surface une croûte écaillée ou un genre de « corne cutanée »

#### LES PROBABILITÉS

Au Canada, la probabilité d'être un jour atteint(e) d'un mélanome est de 1 sur 77 chez les hommes et de 1 sur 93 chez les femmes.

Au Canada, la probabilité de mourir d'un mélanome est de 1 sur 303 chez les hommes et de 1 sur 526 chez les femmes.

#### TRAITEMENTS

**Mélanome** : le traitement est l'excision chirurgicale. La biopsie du ganglion sentinelle identifié par lymphoscintigraphie reste sujette à controverse. La dacarbazine est l'agent chimiothérapeutique de choix. L'ajout d'interféron alpha et d'interleukine 2 dans les cas avancés n'ajoute que peu de bénéfice.

**Carcinome basocellulaire et spinocellulaire** : l'excision chirurgicale est la première ligne de traitement. Les autres modalités utilisées sont l'électrocoagulation et curettage, la chirurgie micrographique de Mohs, qui permet d'assurer une excision complète, la cryochirurgie, le traitement par laser CO2 et la radiothérapie.

Plus récemment, l'immunothérapie topique avec l'imiquod et le traitement photo dynamique avec l'acide aminolévulinique ont ouvert des options thérapeutiques remarquables.

#### PRÉVENTION

On peut prévenir la plupart des cancers de la peau. La façon la plus efficace de réduire le risque est de diminuer l'exposition aux rayons ultraviolets (UV) :

- Protégez-vous et votre famille du soleil, en particulier entre 11h et 16h, lorsque les rayons du soleil sont les plus brûlants. Recherchez l'ombre.
- Appliquez un écran solaire dont le facteur de protection solaire UVB est de 15 ou plus, FPS de 30 ou plus si on passe la plus grande partie de la journée à l'extérieur. Optez pour un produit à large spectre offrant aussi une protection contre les rayons UVA (contenant dioxyde de titane, oxyde de zinc, mexoryl SX, parsol 1789 ou benzophénone).
- Portez un chapeau à large bord pour mieux protéger les oreilles et le cou. Portez des vêtements amples, tissés serrés et légers.
- Montrez l'exemple à vos enfants. Protégez-vous et apprenez-leur à en faire de même. Le fait de protéger les enfants du soleil réduira leur risque à vie de développer un cancer de la peau.
- Trop d'adolescents et de jeunes adultes cultivent le culte du bronzage : il faut insister et leur faire comprendre l'importance d'utiliser la crème solaire pour éviter les cancers et le vieillissement prématuré de la peau. Donnons en exemple Nicole Kidman, Cate Blanchett, Scarlett Johansson et d'autres qui font la preuve que c'est Blanche-Neige qui est la plus belle.
- Évitez d'utiliser les appareils de bronzage intérieur. Il est préférable et inoffensif d'appliquer des produits autobronzants.

## DÉPISTAGE

Le fait d'effectuer régulièrement l'auto-examen de sa peau est très important pour la détection précoce des cancers de peau. À mon avis, il faudrait s'examiner au moins une fois par année (le jour de son anniversaire!) à l'aide de miroirs et d'une autre personne, si nécessaire, pour les endroits difficiles à observer comme le dos, l'arrière du cou, les oreilles, l'arrière des jambes. Soyez à la recherche de tout changement d'un grain de beauté (système ABCDE).

Une étude australienne de plus de 3 000 mélanomes a démontré que 44 % de ces cancers ont été détectés par les patients eux-mêmes, 25 % par leur médecin et 18 % par leurs conjoints<sup>1</sup>.

On a calculé que l'auto-examen de la peau pourrait réduire le taux de mortalité de mélanome de 63 %<sup>2</sup>.

N'hésitez pas à demander à votre médecin de famille ou à votre dermatologue de vérifier vos lésions.

Faites vous examiner, surtout après l'âge de 50 ans, à l'intérieur des campagnes de dépistage de l'Académie Canadienne de Dermatologie et de l'Association des Dermatologistes du Québec. Les hommes âgés comptent pour les deux tiers des décès de mélanome en Australie et aux États-Unis.

Le dépistage sauve des vies, comme on l'a démontré pour les cancers du col utérin, du sein, du colon et de la prostate. En 1960, 60 % des cas atteints de mélanome mouraient de leur cancer, alors qu'aujourd'hui, seulement 11 % en décéderont<sup>3</sup>.

## PERSPECTIVES D'AVENIR

Dans un monde idéal, toute lésion suspecte identifiée à l'auto-examen serait évaluée par un dermatologue. Mais il y a une pénurie de dermatologues. Les médecins généralistes et les internistes sont donc sollicités pour le dépistage et les recommandations préventives des cancers de la peau, malgré leurs tâches déjà très lourdes.

La collaboration des pharmaciens est précieuse, entre autres pour leurs connaissances et leurs recommandations pour le choix plus judicieux d'écrans solaires performants et supérieurs.

En ce début de 21<sup>e</sup> siècle, il est impératif de faire une promotion agressive de la prévention et du dépistage précoce des cancers de la peau comme faisant partie de notre héritage pour les générations à venir. ■

## RÉFÉRENCES

<sup>1</sup> McPherson M, Elwood M, et al. Presentation and detection of invasive melanoma in a high risk population. J Am Academy of Dermatology 2006; 54: 783-792

<sup>2</sup> Berwick M, Gegg CB, et al. Screening for cutaneous melanoma by skin self-examination. J National Cancer Syst. 1996; 88:17-23

<sup>3</sup> Thompson JF, Scolyer RA, Keffer R. Cutaneous melanoma. Lancet. 2005; 365: 687-670

### Autres références :

Société canadienne du cancer : [www.cancer.ca](http://www.cancer.ca)

Santé Canada cancer : [www.hc-sc.gc.ca/dc-ma/cancer](http://www.hc-sc.gc.ca/dc-ma/cancer)

Tsao H, Atkins MB, Sober A J. Management of cutaneous melanoma. N Engl J Med 2004;351:998-1012

Rubin A I, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. N Engl J Med 2005; 353:2262-2269  
- Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. N Engl J Med 2001 ; 344:975-983





**Diane M. Provencher, M.D.,  
FRCS(C), FACOG**

*Professeur Titulaire de  
l'Université de Montréal*

*Chef du service de gynécologie  
oncologique du CHUM*

*Présidente sortante de la  
Société des Gynécologues  
Oncologues du Canada*

## LE CANCER DU COL UTÉRIN : BIENTÔT EN VOIE DE DISPARITION?

Le cancer du col de l'utérus représente un fardeau mortel attribuable au virus du papillome humain (VPH). Trois Canadiennes sur quatre (75 %) contracteront le VPH au moins une fois dans leur vie. Le cancer du col utérin a vu son taux de mortalité dégringoler au cours des 40 dernières années grâce à l'introduction de la cytologie (test de Papanicolaou ou « Pap test »). Le dépistage de l'ADN du VPH offre une sensibilité encore supérieure à la cytologie conventionnelle ou en milieu liquide, que ce soit pour le dépistage primaire, triage, ou pour la surveillance post-thérapeutique et sera accessible bientôt dans tous nos milieux cliniques. Par ailleurs, un vaccin contre le VPH est maintenant disponible au Canada et le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) vient d'entériner son utilisation chez les jeunes filles âgées de 9 à 26 ans. Il est donc à prévoir dans un avenir très rapproché que nos stratégies de dépistage (intervalle et modalité) de prévention du cancer du col de l'utérus seront modifiées.

### INCIDENCE AU CANADA

Le cancer du col de l'utérus vient au deuxième rang des cancers les plus fréquents chez les femmes de 20 à 44 ans, après le cancer du sein. Chaque année, on diagnostique au Canada environ 1 400 nouveaux cas de cancers du col de l'utérus, qui sont à l'origine de plus de 400 décès. En outre, environ 220 Canadiennes meurent chaque année d'un cancer de la vulve ou du vagin, aussi imputable en grande partie au VPH. D'autre part, le diagnostic et le traitement des précurseurs et des cancers du col de l'utérus, ainsi que des verrues génitales, entraînent des coûts supérieurs à 300 millions de dollars par année pour le système de santé canadien. De ce montant, 244,5 millions de dollars sont reliés aux « Pap tests » négatifs et aux faux positifs. Ces dépenses sont évaluées sans compter l'impact des séquelles découlant de ces interventions.

### UN VACCIN

Le VPH est la cause principale du cancer du col de l'utérus, des dysplasies et des verrues génitales et est relié fréquemment aux cancers du vagin, de la vulve et de l'anus. Santé Canada a approuvé l'an dernier GARDASIL<sup>MC</sup>, un vaccin recombinant quadrivalent contre le virus du papillome humain (types 6, 11, 16 et 18). Les types 16 et 18 du VPH sont en cause dans 70 % des cancers du col de l'utérus, 60 % des dysplasies et les types 6 et 11 sont responsables de 90 % des verrues génitales. Des études ont démontré que ce vaccin serait efficace à 100 % contre ces génotypes. Un second vaccin bivalent offrant une protection contre le VPH de types 16 et 18, mais avec une formulation différente, devrait aussi être bientôt commercialisé au Canada.

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) vient tout juste (15 février 2007) de recommander que les jeunes filles et les femmes canadiennes

âgées de 9 à 26 ans reçoivent systématiquement le vaccin GARDASIL<sup>MC</sup> pour prévenir l'infection par le virus du papillome humain (VPH), la cause principale du cancer du col de l'utérus (<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/07pdf/acs33-02.pdf>). Selon les conclusions de ce comité, le vaccin GARDASIL<sup>MC</sup> aurait une efficacité maximale chez les jeunes filles de 9 à 13 ans, soit avant le début de l'activité sexuelle. Mais il serait aussi bénéfique chez les jeunes femmes de 14 à 26 ans, même si elles sont déjà sexuellement actives, car il est peu probable qu'elles aient été infectées par les quatre types de VPH contenus dans le vaccin. Les recommandations englobent pour la même raison les femmes de 14 à 26 ans qui ont des antécédents de « Pap tests » anormaux, de verrues génitales ou d'infection par le VPH.

La Société des gynécologues oncologues du Canada (GOC) se réjouit de la position du Comité consultatif. Le cancer du col de l'utérus et les infections qui le précèdent constituent un problème de santé important chez les femmes canadiennes. Voilà pourquoi nous demandons expressément au gouvernement provincial d'adopter rapidement une stratégie de prévention du cancer du col de l'utérus en mettant en place une stratégie d'immunisation collective associée à un programme structuré de dépistage.

### FARDEAU DE L'INFECTION AU VPH

L'infection par le VPH précède l'apparition du cancer du col et de ses précurseurs, tel la dysplasie ou cancer in situ (CIN2,3). Des 100 génotypes caractérisés de VPH qui infectent l'humain, au moins 40 peuvent affecter les organes génitaux, 15 sont considérés carcinogéniques et 3 autres, potentiellement carcinogéniques. La majorité des femmes ayant contracté le VPH réussiront à combattre d'elles-mêmes l'infection en moins de 18 mois et ce, sans conséquence clinique. Cependant, de l'infection persistante par le VPH peut résulter un cancer du col de l'utérus ou ses précurseurs. Mondialement, les types carcinogéniques les plus communs du VPH sont les VPH 16 et 18. Par une stratégie de vaccination et de dépistage concertée, le cancer du col de l'utérus devient maintenant une pathologie enrayable à 100 %.

### COMMENT LE DÉPISTER

Le dépistage du cancer du col de l'utérus devra être modifié, compte tenu de la disponibilité clinique sous peu des tests de détection pour l'ADN des types de VPH carcinogéniques (HPV DNA). Ces tests sont plus sensibles, quoique moins spécifiques que la cytologie conventionnelle ou en milieu liquide, que ce soit pour le dépistage primaire, le triage ou pour la surveillance post-thérapeutique. Comme le VPH ne peut être propagé en culture, son identification précise repose sur des techniques d'amplification du

signal moléculaire, alors que nos analyses morphologiques actuelles, sérologiques ou l'examen clinique ne font que présumer de son diagnostic.

Provenant des recommandations émises par le Forum Pan-Canadien sur le dépistage, la prévention et le contrôle du cancer du col utérin, le test de détection de matériel génétique (ADN) du VPH, approuvé présentement par Santé Canada, s'applique au triage des femmes de 30 ans et plus qui présentent à la cytologie des atypies cellulaires de signification indéterminées (*atypical squamous cells of undetermined significance* dites « ASC-US ») en utilisant la trousse Hybrid Capture™, version hc2 (Digene, Gaithersburg, MD, USA). Ce test sonde la présence de 13 types de VPH carcinogéniques sans toutefois en préciser le génotype précis.

L'ADN du VPH peut également être décelé par PCR, ce qui permettrait l'identification des types spécifiques de VPH. Cet outil devrait recevoir sous peu l'approbation et la validation clinique nécessaire à son utilisation clinique. D'autres tests sont en évaluation, tels que l'estimation de la charge virale, la recherche d'ARN messager pour les oncoprotéines E6 et E7, les marqueurs pronostiques et les marqueurs sérologiques, etc. Le dépistage primaire combinant cytologie en milieu liquide et analyse d'ADN du VPH, en utilisant le liquide résiduel du spécimen de cytologie liquide (*reflex-cytology*), est approuvé aux États-Unis, mais n'est pas recommandé au Canada. Cette façon de faire occasionne des faux positifs plus fréquents et une corrélation inter laboratoire plus faible.

L'évaluation des tests auto-administrés de dépistage du VPH comporte un aspect intéressant et mérite de sérieuses considérations. Par rapport à la cytologie, les tests de VPH nécessitent un échantillonnage moins précis et atteint, lorsqu'auto-administrés, une sensibilité de 74 % et une spécificité de 84 %. Un débat de société serait intéressant pour savoir si un consentement est requis pour tester l'ADN du VPH.

#### TECHNIQUE DE COLLECTION POUR LE VPH

La trousse de Digene (brosse et milieu de transport) pour tester l'ADN du VPH s'utilise après l'échantillonnage du col pour le « Pap test », mais avant toute application d'acide acétique ou d'iode sur le col. La technique de collection est très similaire au « Pap test » : tout d'abord, enlever l'excès de mucus; insérer la brosse 1-1,5 cm dans le canal cervical; faire 3 tours en sens inverse des aiguilles d'une montre; insérer la brosse jusqu'au fond du tube de transport; casser net le manche et refermer avec soin le bouchon du tube. Par la suite, envoyer l'analyse au laboratoire à température de la pièce à l'intérieur de 2 semaines.

#### FACTEURS DE RISQUE

L'infection persistante, et non pas la simple présence du VPH, constitue le facteur de risque primordial pour développer une néoplasie du col utérin. En présence d'un VPH carcinogénique persistant, le risque relatif de développer une lésion de haut grade est de



28,4 (95 % CI: 8,4-119,0). Sa détection offre plus de précision que la coloscopie pour prédire le risque de cancer. Nous devons développer des stratégies qui cibleront les femmes avec infection persistante plutôt que le traitement d'une primo-infection.

La prévalence et l'élimination du virus sont en partie dépendantes de la compétence immunitaire naturelle ou acquise de chacun. Le statut immunitaire de l'individu revêt donc une importance additionnelle.

#### PERSPECTIVE D'AVENIR

La recherche devra mieux comprendre et caractériser l'immunité naturelle et acquise suivant l'infection par le VPH ou la vaccination. Elle devra nous aider à reconcevoir nos programmes d'éducation et de surveillance du cancer du col. Il est à noter que nos chercheurs canadiens se sont particulièrement illustrés sur la scène internationale dédiée à l'étude du VPH et ce, sous plusieurs facettes.

Heureusement, l'importance publique et politique du VPH est en plein essor, ce qui devrait influencer nos paradigmes de prévention et de dépistage. Pour faire des choix éduqués, les femmes devront comprendre le rôle de l'infection par le VPH tout en maîtrisant anxiété, confusion et confiance des inter-relations. Une communication ouverte est un gage de succès contre le cancer du col de l'utérus.

([http://www.sogc.org/media/advisories-20061019\\_e.asp](http://www.sogc.org/media/advisories-20061019_e.asp); <http://www.sogc.org/media/advisories%2D20061019%5Ff.asp>).

**« Le cancer du col de l'utérus et les infections qui le précèdent constituent un problème de santé important chez les femmes canadiennes. »**

## RECOMMANDATIONS

- Le test d'ADN du VPH n'est pas recommandé en l'absence d'une cytologie anormale.
- Le VPH décelé chez les femmes de moins de 30 ans représente un processus infectieux transitoire qui devrait s'éliminer spontanément, alors que chez les femmes de 30 ans et plus, il risque de représenter une infection persistante.
- Le bénéfice réel de tester la présence du VPH est en raison de son faible taux de faux négatifs par rapport à la cytologie et à l'augmentation de sa valeur prédictive négative. C'est-à-dire la vraisemblance de ne pas avoir de néoplasie si le test d'ADV du VPH est négatif (97-100 %).

## CONCLUSION

Le cancer du col de l'utérus et les infections qui le précèdent constituent un problème de santé important chez les femmes canadiennes. C'est pourquoi nous demandons expressément au gouvernement provincial d'adopter rapidement une stratégie de prévention du cancer en mettant en place un programme de vaccination contre les types connus du VPH en cause dans la majorité des cancers du col de l'utérus. ■

## RESSOURCES

Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* Apr 2002;55(4):244-265.

Coutlée F, Rouleau D, Ferenczy A, Franco EL. Human Papillomavirus Testing. *Can J Inf Dis.* 2005;16:83-91.

Efficacy of a Prophylactic Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) (Types 6, 11, 16, 18) L1 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine for Prevention of Cervical Dysplasia and External Genital Lesions (EGL) Présenté par C. Sattler lors de la 45<sup>e</sup> Conférence annuelle de l'ICAAC (Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy), Washington, DC.

## AU SUJET DE LA SOCIÉTÉ DES GYNÉCOLOGUES ONCOLOGUES DU CANADA (GOC)

La Société des gynécologues oncologues du Canada (GOC) est un organisme sans but lucratif composé de médecins, d'autres professionnels de la santé et de chercheurs disposant d'une formation particulière en ce qui concerne la prise en charge de tous les aspects des cancers gynécologiques. Elle a pour objectif d'améliorer les soins offerts aux femmes qui présentent un cancer gynécologique, de rehausser les normes de pratique en oncologie gynécologique, de sensibiliser les médecins et le public à ce sujet et de favoriser la poursuite de la recherche. La GOC cherche également à diffuser les connaissances et à fournir des renseignements aux praticiens, aux patients et au public en général au sujet des cancers gynécologiques, ainsi qu'à collaborer avec d'autres organismes s'intéressant à la santé des femmes, à l'oncologie et aux domaines connexes ([www.g-o-c.org](http://www.g-o-c.org)).

Franco EL, Cuzick J, Hildesheim A, de Sanjose S. Chapter 20: Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination. *Vaccine.* 2006;24 (Supplement 3):S171-S177.

Gynecologic oncologists strongly endorse NACI statement on HPV vaccination / Les gynécologues oncologues entérinent la position du CCNI en faveur de la vaccination contre le VPH. Statement published by the Society of Gynecologic Oncologists of Canada on Sympatico MSN on January 31<sup>st</sup>, 2007.

National Advisory Committee on Immunization (NACI) Statement on Human Papillomavirus Vaccine / Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) Déclaration sur le vaccin contre le virus du papillome humain. *Canada Communicable Disease Report / Relevé des maladies transmissibles au Canada* February 15 2007;33(ACS-2):1-32 (<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/07pdf/acs33-02.pdf>).

Petignat P, Hankins C, Walmsley S, Money D, Provencher D, Pourreaux K, Kornegay J, Rouah F, Coutlee F. Self-sampling is associated with increased detection of human papillomavirus DNA in the genital tract of HIV-seropositive women. *Clin Infect Dis.* Aug 15 2005;41(4):527-534.

Solomon D, Schiffman M, Tarone R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* Feb 21 2001;93(4):293-299.

Steben M, Coutlée F, Ferenczy A, Franco EL. Genital Human Papillomavirus (HPV) Infections. Programmatic guidelines for screening for cancer of the cervix in Canada, Public Health Canada. [http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti\\_2006/pdf/papillomavirus\\_e.pdf](http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti_2006/pdf/papillomavirus_e.pdf). 2006.

Stuart G, Taylor G, Bancej CM, Beaulac J, Colgan T, Franco EL, Kropp RY, Lotocki R, Mai McLachlin CM, Onysko J, Martin RE, Elit L, Guijon F, Mann J, Ogilvie G, Romanowski B, Tromp M. Report of the 2003 pan-Canadian forum on cervical cancer prevention and control. *J Obstet Gynaecol Can.* Nov 2004;26(11):1004-1028.

Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine.* Mar 30 2006;24 Suppl 1:S1-15.

Villa LL, Denny L. Methods for detection of HPV infection and its clinical utility. *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* 2006;94 (Supplement 1):S71-S80.

Wright TC, Jr., Schiffman M, Solomon D, Cox JT, Garcia F, Goldie S, Hatch K, Noller KL, Roach N, Runowicz C, Saslow D. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol.* Feb 2004;103(2):304-309.

# LE CANCER ET SON TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX :

## *un arsenal thérapeutique en évolution*

### PROBLÉMATIQUE

Selon les taux d'incidence rapportés en 2006 au Canada, on peut affirmer qu'une personne sur trois aura un cancer au cours de sa vie et qu'une personne sur quatre en mourra. Le cancer est une maladie qui touche surtout la population plus âgée : 43 % des nouveaux cas de cancer et 60 % des décès par cancer surviendront chez des personnes de 70 ans et plus. La prévention et le traitement du

cancer sont donc appelés à prendre une importance croissante dans les soins de santé au Québec.

### HISTORIQUE

La chimiothérapie moderne date de 1941 lorsque Goodman et Gilman ont, pour la première fois, administré de la moutarde azotée à un patient atteint de lymphome. Au fur et à mesure de l'augmentation des connaissances sur le fonctionnement cellulaire, l'arsenal thérapeutique s'est enrichi, passant d'agents de chimiothérapie tels le cyclophosphamide ou la cisplatine, qui provoquent des toxicités affectant plusieurs systèmes à des molécules plus spécifiques qui causent des effets secondaires limités comme la capécitabine. (voir Tableau 1). Parallèlement, la recherche translationnelle a permis le développement de la thérapie endocrinienne (voir Tableau 2) et des thérapies moléculaires ou ciblées (voir Tableau 3) qui s'attaquent à une cible particulière du fonctionnement de la cellule cancéreuse. Un bon exemple est le trastuzumab, qui cible le récepteur HER2 surexprimé chez environ 25-30 % des femmes atteintes de cancer du sein.

### CHIMIOTHÉRAPIE, TOXICITÉS ET INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Le traitement médicamenteux du cancer a mauvaise réputation, parfois avec raison, mais de plus en plus à tort! En effet, les molécules ou formulations plus récentes, de même que les thérapies



**Lucie Surprenant,  
B. Pharm. MSc. BCOP**

*Pharmacienne en  
oncologie depuis 1992  
Centre hospitalier  
de St. Mary, Montréal*



**TABLEAU 1**

#### Quelques agents de chimiothérapie « classiques »

##### *Antimétabolites*

Fluorouracil (5-Fu), capécitabine, cladribine, fludarabine, gemcitabine, hydroxyurée, méthotrexate, premetrexed

##### *Inhibiteurs enzymatiques*

Doxorubicine, daunorubicine, épirubicine, mitoxantrone, étoposide, irinotécan, topotécan

##### *Antibiotiques antitumoraux*

Bléomycine, mitomycine-C

##### *Antimicrotubules*

Vincristine, vinblastine, vinorelbine, paclitaxel, docétaxel, estramustine

##### *Agents alkylants*

Melphalan, cyclophosphamide, ifosfamide, chlorambucil, busulfan, dacarbazine, témozolide, cisplatine, carboplatine, oxaliplatine

**TABLEAU 2**

**Thérapie endocrinienne du cancer**

**Modulateurs sélectifs des récepteurs oestrogéniques**

Tamoxifène, torémifène, anastrozole, létrozole, exémostane

**Analogues de la LHRH**

Goséréline, leuprolide, buséréline

**Anti-androgènes**

Mégéstrol, cyprotérone, bicalutamide, flutamide, nicalutamide

ciblées, sont en général moins toxiques (ex : capécitabine, gemcitabine ou doxorubicine liposomale) que les agents plus anciens. De plus, à l'exception des anticorps monoclonaux, la plupart des nouveaux médicaments étant administrés par voie orale, la qualité de vie des patients est peu affectée par des visites prolongées à la clinique d'oncologie.

Les agents de chimiothérapie sont en général utilisés en combinaison dans le but de prévenir l'apparition de résistance ou d'optimiser la réponse tumorale, tout en ayant un profil de toxicités acceptable

**TABLEAU 3**

**Thérapies ciblées et agents immunomodulateurs**

**Anticorps monoclonaux**

Rituximab, trastuzumab, bevacizumab, alemtuzumab

**Inhibiteurs de la tyrosine kinase**

Imatinib, erlotinib, sunitinib, sorafenib

**Inhibiteurs du protéasome**

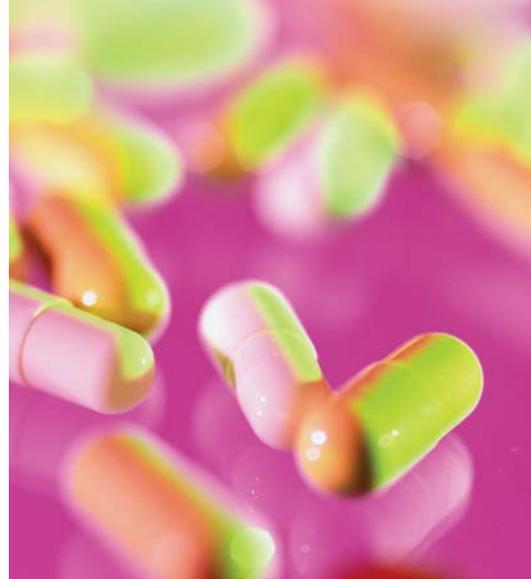
Bortézomib

**Agents immunomodulateurs**

Thalidomide, BCG, interférons, interleukine, Quadrivalent Human Papillomavirus Recombinant Vaccine (Gardasil<sup>MD</sup>)

(voir Tableau 4). La chimiothérapie classique peut aussi être associée à des thérapies ciblées comme pour le cancer du sein ou le cancer colorectal par exemple. La plupart des études cliniques actuellement en cours associent une thérapie ciblée avec la chimiothérapie.

Les effets secondaires les plus fréquents de la chimiothérapie sont la myélosuppression (neutropénie, anémie, thrombocytopénie), les nausées et vomissements, l'alopecie, la diarrhée, la neurotoxicité. Les thérapies ciblées, quant à elles, présentent de la diarrhée et des toxicités plus spécifiques, telles un rash ou de l'acné. L'utilisation des médicaments de support (voir Tableau 5) a rendu possible l'utilisation de protocoles de chimiothéra-



pie plus efficace, tout en réduisant les complications. La diminution des hospitalisations pour neutropénie fébrile grâce à l'utilisation du filgrastim, facteur de croissance pour les neutrophiles ou la réduction des événements osseux par les bisphosphonates, sont de bons exemples de ces récents progrès.

Peu fréquentes avec les agents classiques, les interactions médicamenteuses sont relativement nombreuses avec les inhibiteurs de la tyrosine kinase et peuvent avoir un impact sur le succès du traitement ou sur les autres médicaments pris par le patient.



## COLLABORATION MÉDECIN-PHARMACIEN

Que ce soit par le contact direct avec le patient, qui permet de bien l'informer et le conseiller, l'ajustement des doses lors de la prescription des protocoles de chimiothérapie, la surveillance des interactions potentielles, la prévention ou le monitoring des effets secondaires ou l'ajustement des doses des médicaments de support, le pharmacien oeuvrant en oncologie collabore quotidiennement avec le médecin. Par ses interventions tout au long du continuum des soins, le pharmacien contribue à la réalisation des objectifs du traitement.

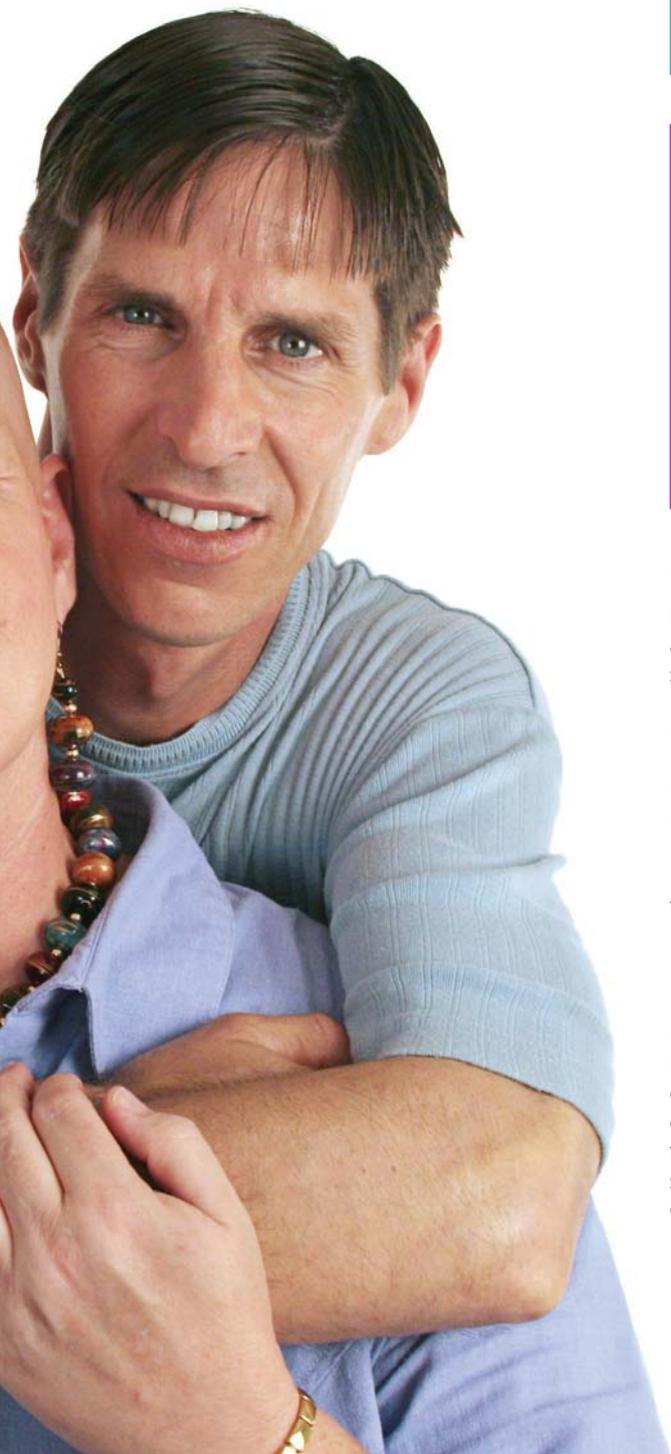


TABLEAU 4

### Exemples de protocoles de chimiothérapie fréquemment utilisés

#### **Cancer du sein**

AC, FAC, CMF, AC → Paclitaxel, FEC-100, FEC → docétaxel, capecitabine

#### **Cancer colorectal**

FOLFIRI, FOLFOX

#### **Cancer du poumon**

Cisplatine-vinorelbine, Paclitaxel-carboplatine, gemcitabine-vinorelbine

#### **Cancer de l'ovaire**

Paclitaxel-carboplatine

TABLEAU 5

### Quelques médicaments de support

#### **Antiémétiques**

Inhibiteurs du récepteur 5HT<sub>3</sub> : ondansétron, granisétron, Dexaméthasone

#### **Facteurs de croissance**

Filgrastim, érythropoïétine, darbepoétine

#### **Bisphosphonates**

Pamidronate, acide zolédronique

## L'AVENIR

Plus de 500 médicaments anticancéreux sont actuellement en cours de développement dont 300 sont des thérapies ciblées. Mentionnons le lapatinib pour le cancer du sein ou l'aprépitant contre les nausées retardées.

Depuis quelques années, nous voyons l'arrivée de médicaments qui permettent de traiter des cancers pour lesquels il n'y avait aucun traitement médicamenteux. Citons l'utilisation de l'imatinib pour les tumeurs stromales gastrointestinales ou du sunitinib pour le cancer du rein.

## RECOMMANDATION FINALE

La chimiothérapie bien utilisée permet de prolonger la survie, d'éviter des séjours à l'hôpital et d'améliorer la qualité de vie des patients. Les cliniciens, médecins et pharmaciens doivent rester à la fine pointe des connaissances afin d'assurer les meilleurs soins aux patients atteints de cancer. ■

« Le traitement médicamenteux du cancer a mauvaise réputation, parfois avec raison, mais de plus en plus à tort! »

« Les effets secondaires les plus fréquents de la chimiothérapie sont la myélosuppression, les nausées et vomissements, l'alopecie, la diarrhée et la neurotoxicité. »



Unir nos forces... pour les aider  
à faire face au cancer



Société  
canadienne  
du cancer

Canadian  
Cancer  
Society

1 888 939-3333 | [www.cancer.ca](http://www.cancer.ca)

# Nos rôles diffèrent, nos objectifs sont les mêmes : **éradiquer le cancer, améliorer la qualité de vie**

Quand le cancer frappe, vous avez à cœur d'offrir les meilleurs soins et de donner les meilleurs conseils.

À la Société canadienne du cancer, nous sommes là pour soutenir et informer la personne touchée par le cancer, en renforçant la relation patient-équipe soignante.

## Nous offrons de l'information sur :

- la maladie
- l'aide et les ressources disponibles

## Nous les soutenons :

- affectivement
- financièrement
- matériellement



## Nos **forces**

### Des **personnes**

- **Spécialistes en information** formés en sciences de la santé
- **Conseillers en soutien affectif** formés en psychologie, travail social ou sociologie
- **Bénévoles** ayant vécu une expérience de cancer
- Employés dévoués dans nos **14 bureaux** au Québec

### Des **moyens**

- Service d'information sur le cancer, une **ligne téléphonique** sans frais et un **site Web** bilingues
- *Encyclopédie canadienne du cancer*<sup>MC</sup>, **outil de référence** validé par des experts du milieu de l'oncologie
- Plus de **60 publications**
- **Programmes rigoureux** d'opérations, de formation, d'encadrement et d'évaluation
- **Base de données** des services offerts au Canada
- **Aide financière** et **matérielle**

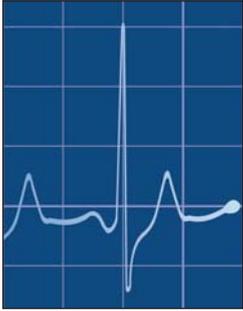
## Faites-en **l'expérience !**



Société  
canadienne  
du cancer

Canadian  
Cancer  
Society

1 888 939-3333 | [www.cancer.ca](http://www.cancer.ca)



# L'ASSURANCE VIE... NON MERCI!

**L'ASSURANCE VIE EST SOUVENT MAL PERÇUE, PROBABLEMENT PARCE QUE CELUI QUI LA SOUSCRIT N'AURA JAMAIS L'OCCASION DE SAVOIR S'IL ÉTAIT BIEN ASSURÉ OU NON. CELA N'EN DEMEURE PAS MOINS UN EXCELLENT OUTIL DE PLANIFICATION FINANCIÈRE. VOYONS QUELLES OBJECTIONS SONT LE PLUS FRÉQUEMMENT SOULEVÉES PAR CEUX QUI N'EN SOUSCRIVENT PAS.**

*par Nicolas Parson*

*Conseiller, planification stratégique et marketing*

## « JE SUIS JEUNE »

À ce stade de votre vie, les charges familiales sont souvent nulles (pas de conjoint, pas d'enfant, pas de maison, peu de dettes) et il y a peu de revenus à accorder à cet élément de planification. De plus, peu d'intérêt est manifesté pour ce produit intangible en vue d'une éventualité que nous sommes trop jeunes pour envisager : un décès prématuré. Mais c'est à cet âge que les coûts d'assurance vie sont les moindres. En se basant sur les tables de mortalité, l'espérance de vie est favorable, mais le décès ne surviendra pas nécessairement vers 75 ans pour les hommes et 81 ans pour les femmes. Donc, plus on attend longtemps avant de s'assurer, plus les coûts sont élevés.

## « JE SUIS EN SANTÉ »

Malgré votre style de vie axé sur la prévention sportive et alimentaire ou votre hérédité familiale, les statistiques de décès peuvent venir vous compter parmi elles. Beaucoup d'éléments de la santé peuvent se contrôler et se prévenir, mais visiter les hôpitaux et vous constaterez qu'il y a des gens de tout âge atteints de maladies ou victimes d'accident et qui ne sont plus assurables. La santé a un prix. Sans elle, on peut s'attendre à des surprimes, exclusions ou refus. Il est donc toujours plus facile de s'assurer en santé. Présentement, il est possible que vous n'avez pas un besoin de protection. Mais lorsque le besoin sera là, il faudra que la santé y soit également.

## « JE N'AI PAS DE PERSONNES À CHARGE »

Réalité possible par choix ou par raison médicale, mais dans quelques années? Quand vous aurez des enfants, il sera justifié de protéger les personnes à votre charge d'un éventuel décès du soutien de famille. Votre planification familiale devrait inclure une assurance vie adéquate. Au moment où les enfants viendront agrandir votre famille, serez-vous en santé? Et si oui, vous devrez payer les primes selon votre âge du moment. Si vous n'avez pas d'enfant, votre conjoint appréciera

peut-être recevoir une somme afin d'acquitter les derniers frais et compenser la perte de votre revenu au moins de façon temporaire.

## « J'AI DÉJÀ DE L'ASSURANCE AU TRAVAIL »

C'est déjà une bonne protection, suffisante ou pas, mais caduque en cas de changement d'employeur ou de cessation d'emploi. Les assurances collectives offrent bien un droit de transformation sans preuve de santé, mais à quel prix?



### « J'AI DÉJÀ DE L'ASSURANCE »

Votre assurance a-t-elle été révisée récemment suivant vos nouvelles responsabilités familiales et fiscales? Souvent, les héritiers devront vivre des revenus de placement que générera le capital-décès versé. En tenant compte des rendements actuels et de l'inflation applicable, est-ce que les intérêts imposables seront suffisants pour conserver le même niveau de vie? Un produit de type temporaire pourrait être comparé au moment du renouvellement.

### « C'EST TROP DISPENDIEUX »

Plus on est jeune, moins c'est dispendieux. Il faut voir l'assurance vie dans une planification financière globale et il faut s'inculquer une discipline d'épargne. C'est un peu comme votre budget de contribution à un REÉR. Les sacrifices d'aujourd'hui serviront demain. Les produits peuvent suivre vos besoins et moyens. Une police de type temporaire peut s'avérer adéquate au début et l'on prendra une police permanente à prime fixe plus tard. Certains vont préférer souscrire une police permanente plus jeune en raison du faible coût et ajouteront une protection temporaire lorsque les enfants viendront s'ajouter au couple.

### « ILS S'ARRANGERONT »

Tout dépendant de votre conscience familiale, vous devez prévoir les derniers frais à moins de transférer la note à votre conjoint, vos enfants ou vos parents. Advenant votre décès, quels seront les sacrifices que votre famille devra faire pour maintenir le même style de vie? C'est bon de ne pas se préoccuper des finances pour mieux apprécier la vie. Il ne faut pas oublier l'impôt à payer au moment du décès : faudra-t-il vendre le chalet?

### « J'AI SUFFISAMMENT D'ACTIFS »

En vieillissant, on atteint habituellement une certaine indépendance financière. Les dettes ayant été remboursées, les enfants ayant vieilli, les besoins en assurance vie ont aussi fortement diminué. Les individus se sont auto-assurés grâce à l'accumulation de capital productif de revenu. Cependant, on se rend compte qu'avec les derniers soubresauts boursiers, bien des gens ont vu leurs projets de retraite retardés et doivent envisager de conserver une certaine protection d'assurance. ■

**DALE·  
PARIZEAU  
LM**

Cabinet de services financiers

# On suit votre rythme

**MEILLEUR  
RAPPORT  
QUALITÉ/PRIX**

*Pour assurer votre voiture, vos biens  
ou votre vie, appelez un  
conseiller de l'équipe Santé  
de Dale-Parizeau LM au  
**1 877 807-3756** et profitez  
dès maintenant de tous  
les avantages du  
programme d'assurance  
de la FMOQ.*



**DALE·  
PARIZEAU  
LM**

Cabinet de services financiers

[www.dplm.com/fmoq](http://www.dplm.com/fmoq)

**RECOMMANDÉ PAR LA FMOQ  
25 ANS DE PARTENARIAT**



Claudine Puglièse  
Avocate, M.Fisc.

# PLANIFICATION SUCCESSORALE ET TESTAMENTAIRE



**LA PLANIFICATION SUCCESSORALE ET TESTAMENTAIRE EST UN VASTE SUJET. NOUS SUBDIVISERONS LE TEXTE EN TROIS VOLETS : LA PART DU FISC À NOTRE DÉCÈS; COMMENT RÉDIGER NOTRE TESTAMENT POUR MINIMISER LES IMPÔTS AU DÉCÈS, L'ASSURANCE VIE AU DÉCÈS.**

## LA PART DU FISC À NOTRE DÉCÈS

Quels sont les revenus à inclure dans la déclaration d'impôt dans l'année de notre décès?

Les *revenus payables périodiquement* qui se sont accumulés avant le décès doivent être inclus dans notre déclaration d'impôt dans l'année du décès. On entend par des revenus payables périodiquement : les salaires, les intérêts, les loyers, les rentes.

On doit aussi ajouter à notre revenu les *sommes exigibles au moment du décès* et ceci bien qu'elles n'aient pas encore été payées. Par exemple, un dividende déclaré mais non payé. Il est possible de faire le choix d'inclure ce dernier type de revenu dans une déclaration distincte et de bénéficier de la progressivité des taux d'imposition pour diminuer le fardeau fiscal. Il est aussi permis de transférer ce bien à un ou plusieurs bénéficiaires de la succession et d'inclure ce revenu dans la déclaration d'impôt de ce(s) bénéficiaire(s). Dans la mesure où ce(s) bénéficiaire(s) ont des revenus inférieurs à ceux de la personne décédée, l'impôt payable sera moindre compte tenu de la progressivité des taux d'imposition. On peut donc fractionner ce revenu dans deux ou plusieurs déclarations d'impôt et, par le fait même, de diminuer notre taux d'imposition effectif.

Tous les *biens dont la disposition entraîne l'imposition d'un gain en capital* seront présumés faire l'objet d'une disposition à la date du décès. Toute plus-value accumulée sur ces biens à cette date est incluse dans la déclaration au décès. On fait référence aux biens tels que : les actions de sociétés, les immeubles à revenu, la résidence principale, le chalet et autres biens semblables. Il

est toutefois possible de reporter l'imposition du gain en capital si ces biens sont transférés au conjoint ou à une fiducie exclusive au conjoint. Dans ce cas, l'impôt sur ce gain en capital sera reporté au moment de la disposition réelle du bien ou au moment du décès du conjoint, à la première des deux dates.

*« Une planification testamentaire permettra de minimiser les impôts au décès, soit en fractionnant le revenu entre plusieurs personnes, soit en reportant les impôts payables à une date ultérieure. »*



Le produit d'assurance vie payable à la succession n'est pas à inclure dans les revenus. Il existe plusieurs planifications pour maximiser cet abri fiscal comme l'achat d'une police d'assurance vie de type universel. Il est possible de capitaliser cette police d'assurance vie pour un montant donné qui est fonction du montant d'assurance vie. Les revenus générés par cet investissement ne sont pas imposables s'ils ne sont pas retirés du vivant du titulaire de la police d'assurance vie.

La valeur accumulée avant échéance d'un régime enregistré d'épargne-retraite (REÉR) et d'un fonds enregistré de revenu de retraite (FERR) doit être incluse dans la déclaration au décès. On peut aussi minimiser l'impact de cette inclusion en transférant ces biens au conjoint ou à un enfant mineur ou à un enfant handicapé.

Les impôts de la personne décédée pourront être réduits d'un *crédit pour les dons de charité* effectués dans l'année du décès et dans l'année antérieure du décès dans la mesure où les dons excédaient la limite déductible pour cette année antérieure.

La déclaration d'impôt d'une personne décédée doit être produite dans les six mois de la date de son décès si elle est décédée dans la période après le 31 octobre et avant le 30 avril. Sinon, elle doit produire sa déclaration au plus tard le 30 avril de l'année civile qui suit l'année du décès.

Une planification testamentaire permettra de minimiser les impôts au décès, soit en fractionnant le revenu entre plusieurs personnes, soit en reportant les impôts payables à une date ultérieure. Le fractionnement des revenus permet de jouir des taux d'imposition moindres sur les revenus moins élevés. Le report d'imposition permet de jouir d'un rendement sur le montant d'impôt reporté à une date postérieure. Dans ce cas, plus la date est éloignée dans le temps, plus le rendement est important. Nous verrons donc dans le prochain volet comment rédiger notre testament pour minimiser les impôts au décès. ■



**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*

Philippe Allard, directeur, Relations d'affaires  
Téléphone : (514) 288-7545 • [pallard@optimumgestion.com](mailto:pallard@optimumgestion.com)

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



# L'ART DE LA DÉGUSTATION

LA DÉGUSTATION DU VIN CONSISTE SIMPLEMENT À DÉTECTER, IDENTIFIER ET APPRÉCIER CE QUI ÉVEILLE LES SENS. DE CE FAIT, ELLE REVÊT UN CARACTÈRE TRÈS PERSONNEL. DES GOÛTS ET DES COULEURS, IL NE FAUT JAMAIS DISCUTER... DIT-ON.

par Katherine Dupont

**A**insi, deux personnes peuvent déguster différemment un même vin. Le seuil de détection des odeurs et des saveurs dépend des capacités physiques de chacun. La reconnaissance, quant à elle, est liée à la mémoire et aux souvenirs, ex. : « Ce vin me rappelle l'odeur du garde-robe de ma grand-mère », ou « Ce vin me rappelle l'épice qu'elle mettait toujours dans tel plat ». Cependant, la capacité à identifier et à nommer une perception requiert l'acquisition d'un vocabulaire spécialisé. Cette capacité se construit à force d'expériences et de pratiques dans la dégustation.



## Note intéressante!

*Comme on aime souvent accompagner un bon repas d'un bon vin, on peut mâcher un bout de pain afin de neutraliser la bouche avant de sentir et goûter le vin.*

## LES CONDITIONS OPTIMALES À LA DÉGUSTATION

### QUAND DÉGUSTER?

- En dehors des repas, afin de se concentrer sur le vin seul
- En fin de matinée ou en fin d'après-midi, lorsque les sens sont aiguisés par la faim
- En évitant les périodes où l'on est malade ou fatigué, ou juste après avoir consommé un produit à goût fort et persistant.

### OÙ DÉGUSTER?

De préférence dans un local bien éclairé, sans odeurs, sans bruits, au dessus d'une surface blanche (nappe) pour observer la couleur du vin.

### DANS QUELS VERRES?

Les verres à pieds, transparents, de forme « tulipe » sont les plus adaptés pour les vins de Bordeaux.

## LE PROTOCOLE DE DÉGUSTATION

Un échantillon de dégustation stimulera pleinement l'ensemble des sens à travers les trois étapes fondamentales suivantes :

- **Regarder** : sensations visuelles
- **Sentir** : sensations olfactives
- **Prendre en bouche** : sensations gustatives, tactiles, olfactives (rétro olfactives)

## Note intéressante!

*Il est conseillé de toujours tenir son verre par le pied. Ainsi l'on évite de réchauffer le vin, de laisser des empreintes disgracieuses sur le verre et, du même coup, on éloigne le plus possible toute odeur que pourraient dégager la main ou les doigts.*

## LES SENSATIONS VISUELLES

### LA NUANCE DE SA COULEUR

Pour un vin rouge, ce caractère est symptomatique de son âge. Un rouge violacé correspond à un vin jeune, qui, vieillissant, prendra des nuances rubis, pour devenir tuilées et orangées.

- **Vins blancs** : jaune vert, jaune citron, jaune paille, jaune doré, jaune ambré
- **Vins rosés** : gris, pivoine, framboise, cerise, jaune, orangé
- **Vins rouges** : violacé, pourpre, cerise, rubis, grenat, tuilé, orangé
- **Caractéristiques** : vive – franche – éclatante – terne – usée

### L'INTENSITÉ DE SA COULEUR

Ce facteur est caractéristique de la typicité d'un millésime (année de récolte des raisins), d'un cépage (sorte de raisins), d'un terroir ou d'une méthode d'élaboration (macération des raisins).

- **Intensité** : légère – moyenne – foncée – dense – profonde

## LES SENSATIONS OLFACTIVES

### ARÔMES ET BOUQUET

Il existe trois catégories d'arômes. Les arômes primaires sont les arômes du (ou des) cépages(s) (sorte de raisins) constituant le vin. Les arômes secondaires sont les arômes naissant dans le vin durant les fermentations. Les arômes tertiaires sont les arômes apparaissant au cours de l'élevage et/ou du vieillissement du vin en bouteille.

Tous ces arômes se fondent et évoluent pour former le « bouquet » du vin. Plus un vin est riche en arômes primaires (issu de raisins mûrs, de cépages nobles et de grands terroirs), plus il développera un bouquet fin en prenant de l'âge.

### CLASSIFICATION DES ARÔMES

L'arôme des vins évolue au cours du temps et passe d'une note fruitée à une note plus animale, de cuir, de sous-bois :

- **Les vins rouges jeunes** ont un caractère fruité (cerise, fraise, cassis, mûre, framboise...) et floral (violette, rose, pivoine...) avec parfois des arômes épicés, boisés et empyreumatiques (odeurs de brûlé, de fumée, de cuir, odeurs associées au caramel, au pain grillé, au caoutchouc, au cacao ou au café...) provenant de l'élevage en barriques.
- **Les vins rouges mûrs** ont un caractère fondu et équilibré :
  - Perte progressive du fruité « jeune fruit » vers des notes plus confites.

- Apparition d'odeurs de sous-bois, champignons, feuilles mortes, truffes.
- Présence de réglisse, cassis.
- Présence d'épices, poivre, girofle, muscade, etc.

#### ● Les vins rouges vieux développent un bouquet complexe et subtil :

- Les odeurs animales dominent (ambre, musc, civette, cuir, gibier) avec parfois l'apparition d'odeurs plus empyreumatiques (torréfaction caramel, fumée...).

Des notes intenses de fruits secs ou confits se développent, soutenues parfois par des odeurs plus végétales (bois humide, humus, sous-bois...) et des odeurs de truffes.

### TECHNIQUE DE L'EXAMEN DU NEZ DU VIN

L'examen olfactif s'effectue en plusieurs phases :

- Humer le vin sans l'agiter pour en déterminer l'intensité et la qualité, ainsi que pour humer ses arômes les plus volatils.
- Humer le vin après agitation, afin d'intensifier ses arômes (notamment ses moins volatils).
- Humer le verre vide à la fin de la dégustation, pour découvrir des arômes d'une grande finesse.

### *Note intéressante!*

*En vieillissant, les vins rouges pâlisent. Les blancs, quant à eux, tendent à prendre une teinte plus foncée. En poussant le vieillissement à l'extrême, on finirait par obtenir des rouges et des blancs ayant les mêmes nuances de couleurs.*



### *Note intéressante!*

*Pour agiter le vin, il est suggéré de commencer avec le verre posé sur une table. Toujours en tenant le pied du verre, faire tourner d'un mouvement fluide la base du verre comme si un cercle imaginaire était dessiné sur la table.*

## LES ARÔMES CARACTÉRISTIQUES DES VINS ROUGES PEUVENT ÊTRE CLASSÉS EN 11 CATÉGORIES PRINCIPALES

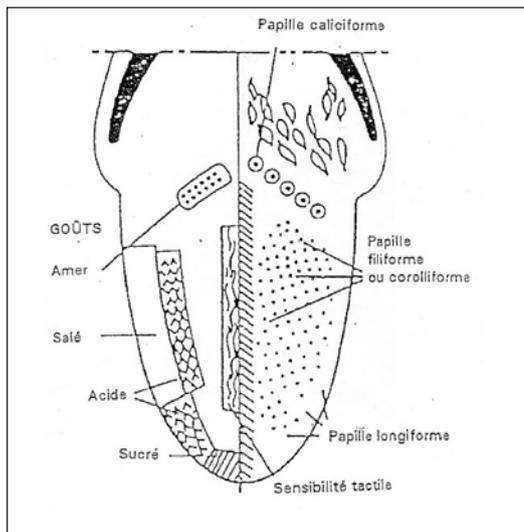
- **Animal (plutôt typiques des vins vieux) :** ambre – gibier, venaison, civet, fourrure, chien mouillé, musc, civette – sueur – urine de souris, de chat – viande, viande–scatol, faisandé...
- **Balsamique :** huile de cade, genévrier – pin, pitchpin, résine, résineux, térébenthine, encens – vanille...
- **Boisé (provenant d'un élevage en barrique) :** bois vert – vieux bois, bois rancio – de chêne – de cèdre, de santal, crayon, boîte à cigare – douelle – écorce, ligneux...
- **Chimique (défauts) :** acétique, vernis à ongles – alcool – carbonique – hydrocarbures, phénol, phéniqué – soufré – pharmaceutique – iode, chlore...
- **Épicé (et odeur d'aromates) :** anis, badiane, fenouil – champignon, agaric, girolle, bolet, cèpe, truffe – cannelle gingembre, girofle, muscade, poivre – basilic – menthe verte, thym – angélique – réglisse – ail, oignon – origan, marjolaine – lavande, garrigue – camphre...
- **Empyreumatique (selon les caractéristiques de fabrication des barriques) :** fumée de tabac, fumée – encens – brûlé, grillé, caramel, amande grillée, pain grillé, pierre à fusil, poudre, bois brûlé, incendie, caoutchouc – cuir – café torréfié, cacao, chocolat...
- **Éthéré (de fermentations) :** banane, bonbon acidulé, bonbon anglais – savon, bougie, cire – levure, bière, cidre – lactique, beurre...
- **Floral :** fleuri, floral – fleur d'acacia – d'amandier – d'oranger – de pommier – de pêcher – de troène – de sureau – de vigne, aubépine, églantine, chèvrefeuille – citronnelle – jacinthe, narcisse – jasmin – géranium – bruyère, genêt – guimauve – miel – pivoine, réséda, rose – camomille, tilleul – verveine – iris, rose, violette – giroflée, oeillet...
- **Fruité :** raisin sec, confit – cerise noire, cerise sauvage, griotte, bigarreau, kirsch – prune, pruneau, mirabelle, noyau, amande, amande amère, pistache – baies sauvages, petits fruits, airelle, myrtille, cassis, fraise, fraise des bois, framboise, groseille, mûre – abricot, coing, pêche, poire, pomme, melon – bergamote, citron, orange, pamplemousse – ananas, banane – figue sèche, grenade, grenadine – noix, noisette – olive verte, olive noire...
- **Végétal :** herbe, herbacé, foin, fenaison – feuille verte, feuille de cassis froissée, laurier – sauce, infusion, feuille morte – armoise, chou, cresson, lierre, oeillet d'Indes – raifort, radis – fougères – café vert – thé, tabac, humus, poussière, sous-bois, terre, mousse d'arbre...
- **Minéral :** silex, craie, calcaire...

### Note intéressante!

*Cracher le vin n'est pas une opération naturelle en soi. On peut cependant apprendre. Il est conseillé de se pratiquer lorsqu'on se brosse les dents. On essaie de recracher de manière précise un mince filet dans l'évier.*



## LES SENSATIONS GUSTATIVES ET TACTILES



### LOCALISATION DES PERCEPTIONS

- **Le goût acide** est présent dans tous les vins à des degrés divers. Il est ressenti plutôt au milieu de la langue et à l'intérieur des joues. Un vin trop acide dénote des raisins qui n'étaient pas assez mûrs au moment de la récolte.
- **Les sensations tactiles** concernent les impressions de contact qu'un échantillon développe dans la bouche (sur la langue et sur les joues), impression de fluidité ou de consistance, l'astringence des tanins (effet desséchant), la chaleur (trop d'alcool), la viscosité, le pétilllement...
- **La sensation de sucré** du vin provient essentiellement de l'alcool. Un vin rouge de bonne qualité doit être exempt de sucres (sec). Le sucre est perçu sur le bout de la langue.
- **Le goût amer**, qu'il ne faut pas confondre avec l'astringence. Il est typiquement ressenti en arrière bouche, après avoir avalé (ou recraché). On le trouve rarement dans les vins de qualité.
- **Le goût salé** est rare. Il peut être attribué à certains acides ou à des matières minérales, et il stimule les zones latérales de la langue.

### TECHNIQUE DE L'EXAMEN GUSTATIF

- Prendre un peu de vin en bouche et bien le « mâcher » afin de stimuler l'ensemble des papilles gustatives.
- Aspirer en même temps un filet d'air par la bouche, puis l'expulser par le nez (par rétro olfaction), permettant ainsi de mieux dissocier les arômes.
- Recracher le vin, et mesurer la persistance des sensations gustatives et aromatiques.

## L'ÉQUILIBRE D'UN VIN

Toute la qualité d'un vin dépend, avant tout, de l'équilibre entre ses divers constituants (**acidité – alcool – tanins**).

Tout l'art du dégustateur consiste essentiellement en l'analyse et la différenciation de nombreuses sensations, requérant une concentration parfaite soutenue par une expérience solide.

Cet équilibre correspond à un état de maturité idéale des raisins et à l'adaptation adéquate des méthodes d'élaboration.

Sa perception est troublée par l'ensemble des composés volatiles aromatiques, mais c'est justement cette complexité qui donne à la dégustation son caractère passionnant de découverte et d'analyse.

### LA PERSISTANCE DES SENSATIONS GUSTATIVES ET AROMATIQUES

Après avoir conservé le vin quelque temps en bouche, soit on l'avale, soit on le rejette. On peut constater que le vin laisse une imprégnation, laquelle durera plus ou moins longtemps. Cette phase de la fin de bouche, où le dégustateur continue à mâcher le vin comme s'il était toujours présent, est nommée « finale » ou « longueur ».

Elle se mesure en caudalies : une caudalie = 1 seconde.

En pratique, on utilise simplement deux types de formulation, soit par les termes :

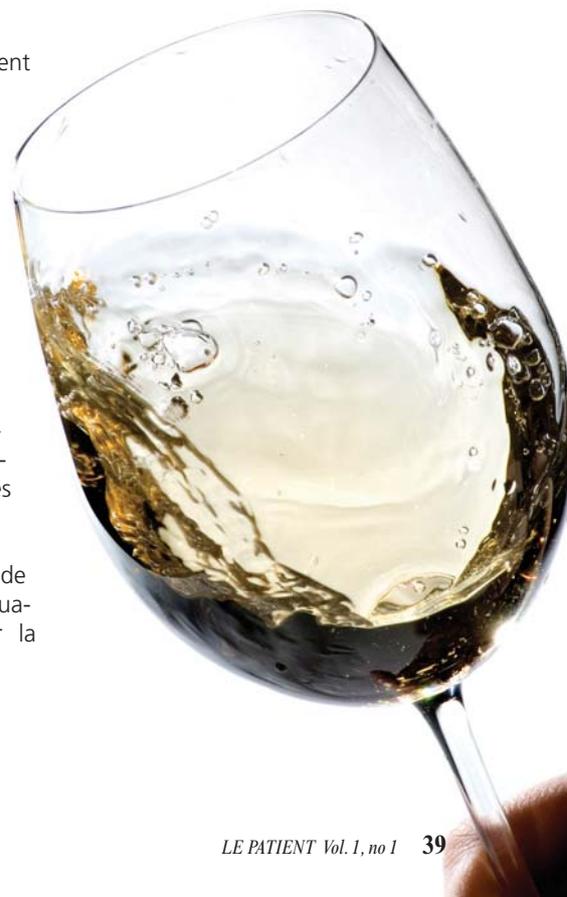
- très court, court, normal, long, très long, ou
- en longueur, c'est-à-dire entre 5 et 6 caudalies, par exemple.

En moyenne, la longueur d'un vin est comprise entre 3 et 12 secondes (au-delà de 10 secondes, il s'agit d'un vin exceptionnel ou à caractères aromatiques spécifiques).

On notera avec soin la qualité de cette persistance : intensité, qualité, type, finesse et bien sûr la durée. ■

### *Note intéressante!*

*La longueur est l'un des éléments les plus importants pour déterminer la qualité et la hiérarchie des vins dans un vignoble donné.*





# LE BURJ AL ARAB

## L'HÔTEL LE PLUS LUXUEUX AU MONDE

C'EST À DUBAÏ QUE L'ON PEUT ADMIRER ET SE PRÉLASSER DANS L'HÔTEL LE PLUS SOMPTUEUX DE NOTRE PLANÈTE : LE BURJ AL ARAB. C'EST LE SEUL HÔTEL AU MONDE CLASSÉ 7 ÉTOILES. NUL BESOIN DE DIRE QUE LE CONFORT Y EST ABSOLU. BIENVENUE AU PARADIS.

*Par Kathleen Michaud*

Construit sur une île artificielle, cet hôtel en forme de voile s'élève sur 325 m de hauteur. Ses 202 suites offrent toutes une vue imprenable sur le golfe Persique. La superficie des suites varie de 169 à 780 pi<sup>2</sup> selon qu'elles disposent d'une, deux ou trois chambres. Chacune d'elle dispose de fenêtres panoramiques, salon, salle à dîner, coin bureau avec un accès Internet, ordinateur portable, télécopieur et imprimante. On y trouve aussi un coffre-fort, un bain tourbillon, des huiles essentielles et un mini-bar. Les lumières, les rideaux et l'air climatisé sont contrôlés par télécommande! La télévision à écran plasma de 42 pouces est offerte avec une grande variété de chaînes. Sur demande, on peut avoir un lecteur DVD. Chaque jour, 300 journaux internationaux sont disponibles. De plus, vous pourrez choisir votre oreiller parmi les 13 modèles offerts. Et si, malgré tout cela, il manquait quoi que ce soit à votre bonheur, sachez que chaque étage a sa propre réception et que chaque suite se prévaut des services d'un majordome.



### TOUT SIMPLEMENT ÉPOUSTOUFLANT!

Au Burj Al Arab, chaque recoin de l'hôtel émerveille. Le décor est ultra somptueux. Et rien n'y manque. Au 18<sup>e</sup> étage, on trouve le Assawan Spa & Health Club, qui offre des soins, des bains thérapeutiques, des massages, un sauna, un tourbillon, deux immenses piscines, un terrain de squash et deux salles d'entraînement modernes. Plusieurs salles de réunions sont mises à la disposition des gens d'affaires.

Côté restauration, le choix est difficile à faire entre les huit restaurants et bars de l'hôtel. Voici un aperçu de chacun :

**Al Mahara** : pour vous y rendre, vous devrez prendre un sous-marin à la réception de l'hôtel et effectuer un petit trajet virtuel de trois minutes. C'est le resto idéal pour les amateurs de fruits de mer et pour tous ceux qui veulent vivre une expérience inoubliable. Allez manger dans cette salle construite derrière un immense aquarium et relaxez au son de la harpe. Veston obligatoire au souper. Restaurant non-fumeur. Seuls les enfants de plus de 12 ans y sont admis.

**Al Muntaha** : situé à 200 m d'altitude, ce resto offre une vue incroyable sur le Golfe persique et une cuisine méditerranéenne.

**Al Iwan** : venez y vivre le raffinement de l'hospitalité arabe dans un décor théâtral.



**Majlis Al Bahar** : ce restaurant en plein air offre des spécialités méditerranéennes.

**Sahn Eddar** : voilà l'atrium le plus grand au monde! On y sert des repas légers et le thé en après-midi.

**Juna Lounge** : ce salon intime et chic offre une grande sélection de cigares et de whisky. Les adultes de moins de 21 ans ne sont pas admis. Les hommes doivent porter le veston en soirée.

**Skyview Bar** : adjacent au Al Muntaha, ce bar est l'endroit parfait pour prendre l'apéro ou un digestif. On vous y concoctera un drink sur mesure selon vos goûts du jour.

**Bab Al Yam** : ce café offre des repas légers. Mais si vous préférez rester dans votre suite pour déguster votre repas, un des chefs viendra vous rencontrer pour établir votre menu.

#### QUE FAIRE LORS DE VOTRE SÉJOUR?

Votre séjour au Burj Al Arab vous donne droit à un accès illimité au parc aquatique Wild Wadi, ainsi qu'à la plage privée Majles Al Bahar. Vous pouvez aussi faire un tour d'hélicoptère pour découvrir la ville de Dubaï. À moins que vous ne préfériez aller magasiner en Rolls-Royce ou encore faire un tour de yacht. Pour les amateurs de golf, de nombreux terrains de classe mondiale sont situés à proximité. Vous pouvez aussi faire des sports aquatiques à l'hôtel Jumeirah Beach, accessible par voiturette (compliment du Burj Al Arab) ou à pied. Tennis, planche à voile, ski nautique, plongée, catamaran, kayak, pêche en haute mer, tour en bateau-banane et plus vous y sont offerts.



#### Un peu de culture...

D'une superficie de 83 600 km<sup>2</sup>, les Émirats Arabes Unis sont situés à l'est de la péninsule arabique. Au sud et à l'ouest, ils sont voisins de l'Arabie Saoudite. Le climat est désertique et il y a peu de végétation naturelle.

Majoritairement arabe, Dubaï accueille beaucoup d'immigrants du Pakistan, du Bangladesh et des Philippines.



À Dubaï, plusieurs excursions et activités sont offertes : visite de la ville et des souks, du *diving village* (village de la pêche à la perle), de l'Heritage House (résidence datant des années 1890 où l'architecture et la décoration intérieure sont celles des émirats aux temps jadis), des villages bédouins, de musées et de mosquées, safari dans les wadis (torrents asséchés), équitation, ski sur les dunes du désert du Rub al Khali, tour de montgolfière, observation d'oiseaux, zoo, courses de chameaux, barbecues arabes dans le désert avec danseuses du ventre...

Si vous êtes amateurs de magasinage, vous êtes au bon endroit. Dubaï regorge de boutiques détaxées aux prix imbattables. Vous y trouverez de l'or de 18 à 24 carats, des épices, des tapis, de l'argenterie, des cuivres, de la vaisselle orientale.

### Un peu de culture...

Les Émirats arabes unis forment une fédération de sept émirats. Dubaï est le deuxième émirat en superficie. C'est dans la capitale, Abou Dhabi, que siège le gouvernement fédéral, lequel a pour fonction de mettre en oeuvre la politique extérieure, la défense et l'enseignement des sept émirats. Chaque émirat est gouverné par un émir et les sept émirats forment le Conseil suprême, qui constitue la plus haute instance du gouvernement fédéral.

### BON À SAVOIR...

- Il y a neuf heures de décalage horaire entre le Québec et Dubaï.
- La devise de Dubaï est le Dirham EAU (Dhs). Il est divisé en 100 fils. La monnaie compte des pièces de 1, 5, 10, 25 et 50 fils. Les billets sont disponibles en coupures de 5, 10, 50, 100, 200, 500 et 1000. Le Dirham est entièrement convertible et son cours est lié au dollar américain.
- Le taux de change est de 1 US \$ pour 3,67 Dhs.
- L'électricité fonctionne à 220/240 volts, 50Hz. Un adaptateur carré à 3 plots est nécessaire.
- Comme moyens de transport, vous avez plusieurs choix:

**Autobus** : ils sont disponibles de 6h à 23h. Leurs numéros sont affichés en anglais et en arabe.

**Taxis** : nombreux et bon marché. Les taxis officiels, de couleur beige, sont munis d'un compteur, contrairement aux autres taxis. Pour ces derniers, il est important de demander le prix pour vous rendre à destination avant de monter à bord.

**Water-taxis** : c'est un moyen simple et rapide pour traverser le Creek. Les water-taxis sont disponibles à l'intersection de Al Sabkha et Bani Yas Roads.

**Voiture** : pour louer un véhicule à Dubaï, le permis de conduire international est nécessaire. Toutefois, comme Dubaï possède un système de signalisation qui lui est propre, il peut être imprudent de s'y improviser conducteur.

- Les cartes Visa et MasterCard sont largement acceptées dans les Émirats Arabes Unis. Les bureaux de change sont nombreux.



### DU SKI ALPIN EN PLEIN DÉSERT

Nostalgique de la neige et des pentes de ski? Plus maintenant. En plein coeur du désert est construit le centre de ski Dubaï d'une superficie de 22 500 m<sup>2</sup>. Sous ce dôme est soufflée de la neige artificielle qui recouvre ses cinq pistes. Le paradis des skieurs et des planchistes! Incroyable non?

### UNE GRANDE VARIÉTÉ GASTRONOMIQUE

Si vous souhaitez goûter à la nourriture locale, plusieurs restaurants typiques vous proposeront des assortiments de salades, de l'agneau ou du poulet grillé. Mais si vous préférez le steak, les sushis ou les pâtes, les restaurants d'hôtels offrent les spécialités des quatre coins du globe.



### AUCUN VACCIN OBLIGATOIRE

Le climat est subtropical et aride. Les pluies sont rares et irrégulières. Les températures varient de 10 à 48°C. La meilleure période pour voyager s'étend d'octobre à mai. Les températures maximales tournent autour de 25°C, tandis que les minimales descendent vers 15°C. Le mois le plus froid de l'année est janvier avec des températures de 20°C en journée et de 3°C la nuit. Les pluies se font rares au cours de cette période. La température de la mer dans le Golfe Persique dépasse 20°C.

De mai à octobre, c'est la canicule et la sécheresse. On enregistre souvent 50°C à l'ombre en milieu de journée même si les températures maximales moyennes se situent entre 34 et 39°C. Quelques averses peuvent survenir en mai. Les tempêtes de sable sont plus fréquentes au cours de ces mois. Les langues parlées sont l'arabe et l'anglais.

L'alcool se consomme uniquement dans les hôtels. Pendant le ramadan, il est fortement déconseillé de boire ou de manger en dehors des hôtels et des restaurants touristiques. C'est un délit.

Les lois pénales émiriennes sont strictes. Il est déconseillé de se promener dans des endroits publics dans des tenues jugées incorrectes par ses habitants. On ne peut non plus aller sur les plages publiques en maillot de bain. Les clubs de plage sont moins sévères et autorisent les femmes à porter un maillot de bain en autant que la poitrine reste cachée. ■

Adresse du Burj Al arb: Jumeirah Beach Road, P.O. Box 74147, Dubaï United Arab Emirates  
Téléphone: +971 4 301 7777  
Site Internet : [www.burj-al-arab.com](http://www.burj-al-arab.com)

Ambassade du Canada :  
Tél : 02-4071300 Fax : 02-4071399



## CLASSE PHARMACOLOGIQUE :

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

## INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE :

L'emploi d'Altace (ramipril) est indiqué dans les cas suivants :

### Traitement de l'hypertension essentielle :

Altace est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle. Il peut être utilisé seul ou en association avec un diurétique thiazidique.

Altace doit normalement être utilisé chez les patients chez lesquels le traitement par un diurétique ou un bêtabloquant s'est révélé inefficace ou a été associé à des effets indésirables inacceptables. Altace peut également être essayé comme agent de premier recours chez les patients chez lesquels l'utilisation de diurétiques ou de bêtabloquants est contre-indiquée, ou chez les patients qui souffrent d'affections en présence desquelles ces médicaments provoquent fréquemment des effets indésirables graves. L'innocuité et l'efficacité d'Altace dans le traitement de l'hypertension rénovasculaire n'ont pas été établies; son utilisation n'est donc pas recommandée pour traiter cette affection. L'innocuité et l'efficacité de l'utilisation concomitante d'Altace et d'antihypertenseurs autres que les diurétiques thiazidiques ou la féléodipine, un bloqueur des canaux calciques, n'ont pas été établies.

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

L'administration d'Altace est indiquée à la suite d'un infarctus aigu du myocarde, chez les patients dont l'état clinique est stabilisé mais qui présentent des signes de dysfonction ventriculaire gauche, dans le but d'améliorer les chances de survie et de diminuer les hospitalisations pour insuffisance cardiaque. On dispose en ce moment de peu de données sur le traitement des patients souffrant d'une insuffisance cardiaque grave (NYHA, classe IV) à la suite d'un infarctus du myocarde (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Appareil cardiovasculaire, Hypertension).

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

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

## Généralités

Personnes âgées (> 65 ans) : Bien que l'expérience clinique n'ait pas permis de mettre en lumière des différences entre la réaction au traitement chez les personnes âgées (> 65 ans) et chez les patients plus jeunes, on ne peut exclure une plus grande sensibilité chez certains individus plus âgés (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE — Pharmacocinétique).

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

## CONTRE-INDICATIONS :

L'emploi d'Altace est contre-indiqué :

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

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS :

### Mises en garde et précautions importantes

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

## Généralités

Toux : On a signalé une toux sèche et persistante qui ne disparaît habituellement qu'après l'interruption du traitement par Altace ou la diminution de la dose. Il faut alors évaluer la situation par le diagnostic différentiel de la toux (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Vigilance du patient : Altace peut diminuer la vigilance du patient et sa vitesse de réaction, surtout en début de traitement (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

## Appareil cardiovasculaire

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

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

essais cliniques, Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION — Posologie recommandée et ajustement posologique, Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde).

## Système sanguin

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

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

## Fonction hépatique/biliaire

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

## Système immunitaire

Œdème de Quincke — tête et cou : On a signalé de l'œdème de Quincke chez des patients prenant des inhibiteurs de l'ECA, y compris Altace. L'œdème de Quincke, lorsqu'il est associé à une atteinte laryngée, peut être fatal. Si un stridor laryngé survient ou un œdème de Quincke au visage, aux extrémités, aux lèvres, à la langue ou à la gorge, on doit interrompre le traitement par Altace sans tarder; il faut traiter le patient de façon adéquate, et le surveiller étroitement jusqu'à ce que l'œdème disparaisse. Dans les cas où l'œdème est limité au visage et aux lèvres, le problème se résorbe généralement sans traitement, bien que des antihistaminiques puissent être utiles pour soulager les symptômes. Lorsque la langue, la gorge ou le larynx sont touchés et risquent d'obstruer les voies aériennes, il faut rapidement administrer un traitement adéquat (incluant, entre autres choses, l'administration sous-cutanée de 0,3 à 0,5 mL d'une solution d'adrénaline à 1:1 000) (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES — Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, Traitement de l'hypertension essentielle et Effets indésirables peu courants du médicament [ $< 1\%$ ], Organisme entier).

Œdème de Quincke — intestin : Un œdème de Quincke touchant les voies intestinales a été signalé chez certains patients qui recevaient des inhibiteurs de l'ECA. Les patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements), parfois accompagnées d'un œdème de Quincke facial. Les symptômes se sont résorbés à l'arrêt du traitement. On a observé que l'incidence d'œdème de Quincke pendant le traitement par un inhibiteur de l'ECA était plus élevée chez les personnes de race noire. Chez les patients ayant des antécédents d'œdème de Quincke non relié à un traitement par un inhibiteur de l'ECA, le risque d'œdème de Quincke est plus élevé lorsqu'ils reçoivent un inhibiteur de l'ECA (voir la section CONTRE-INDICATIONS). Un œdème de Quincke, dans lequel on inclut également l'œdème laryngé, peut survenir surtout après l'administration de la première dose d'Altace.

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

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

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

## Considérations périopératoires

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

## Fonction rénale

L'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone a entraîné des changements de la fonction rénale chez les individus prédisposés. Chez les patients dont la fonction rénale peut être dépendante de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, comme ceux présentant une sténose vasculaire rénale bilatérale, une sténose vasculaire rénale unilatérale alors qu'un seul rein est présent, ou encore une

insuffisance cardiaque grave, le traitement par des agents qui inhibent ce système a été associé à de l'oligurie, à une azotémie progressive et, rarement, à une insuffisance rénale aiguë et à la mort. Chez les patients prédisposés, l'utilisation concomitante d'un diurétique peut faire augmenter le risque davantage. Une évaluation appropriée de la fonction rénale devrait accompagner l'utilisation d'Altace. Altace doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance rénale parce que ceux-ci peuvent avoir besoin de doses plus faibles ou moins fréquentes (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Durant un traitement en présence d'insuffisance rénale, il faut exercer une surveillance étroite de la fonction rénale en utilisant les moyens jugés appropriés.

## Populations particulières

Femmes enceintes : Administrés à des femmes enceintes, les inhibiteurs de l'ECA peuvent constituer une cause de morbidité et de mortalité fœtale et néonatale. Dès que la grossesse est détectée, il faut interrompre le traitement par Altace.

L'utilisation des inhibiteurs de l'ECA pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse a été associée à des lésions fœtales et néonatales, incluant l'hypotension, l'hypoplasie crânienne néonatale, l'anurie, l'insuffisance rénale réversible ou irréversible et la mort. On a également signalé de l'oligohydramnios qui semblait causé par une diminution de la fonction rénale du fœtus; ces cas étaient associés à une contracture des membres, à une malformation craniofaciale et à un développement pulmonaire hypoplasique du fœtus.

On a également rapporté des naissances prématurées, une persistance du canal artériel et d'autres malformations cardiaques structurales, ainsi que des malformations neurologiques, à la suite d'une exposition aux inhibiteurs de l'ECA au cours du premier trimestre de la grossesse. Les nourrissons exposés *in utero* aux inhibiteurs de l'ECA doivent faire l'objet d'une étroite surveillance afin de déceler une hypotension, une oligurie ou une hyperkaliémie possibles. En cas d'oligurie, il faut prendre les mesures nécessaires pour maintenir la tension artérielle et l'irrigation rénale. Il peut également être nécessaire de procéder à une exsanguino-transfusion ou à une dialyse pour faire augmenter la tension artérielle ou compenser une altération de la fonction rénale; toutefois, l'expérience limitée avec ces méthodes n'a pas permis de les associer à des avantages cliniques significatifs.

De plus, on ne sait pas si le ramipril ou le ramiprilate peuvent être éliminés de l'organisme par hémodialyse.

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

Femmes qui allaitent : On a pu observer la présence de concentrations d'inhibiteurs de l'ECA dans le lait maternel. L'emploi d'Altace est contre-indiqué pendant l'allaitement.

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

Personnes âgées (> 65 ans) : Bien que l'expérience clinique n'ait pas permis de mettre en lumière des différences entre la réaction au traitement chez les personnes âgées (> 65 ans) et chez les patients plus jeunes, on ne peut exclure une plus grande sensibilité chez certains individus plus âgés (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE — Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées).

## Surveillance et épreuves de laboratoire

Surveillance hématologique : Une surveillance périodique de la numération leucocytaire doit être envisagée en vue de déceler la présence éventuelle d'une leucopénie. Il est recommandé d'assurer une surveillance plus fréquente durant la phase initiale du traitement, de même que chez les patients qui présentent une insuffisance rénale ou une maladie du collagène préexistante (p. ex., un lupus érythémateux ou une sclérodémie) ou qui reçoivent d'autres médicaments pouvant modifier leur profil sanguin.

Surveillance de la fonction rénale : Une évaluation appropriée de la fonction rénale devrait accompagner l'utilisation d'Altace. Durant un traitement en présence d'insuffisance rénale, il faut exercer une surveillance étroite de la fonction rénale en utilisant les moyens jugés appropriés.

## Renseignements au patient

### Appareil cardiovasculaire

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

### Système sanguin

Hyperkaliémie et utilisation concomitante de diurétiques d'épargne potassique : On doit prévenir les patients de ne pas utiliser de succédanés du sel contenant du potassium sans avoir d'abord consulté leur médecin.

Neutropénie et agranulocytose : Les patients doivent être avisés de signaler rapidement à leur médecin tout signe ou symptôme (p. ex., mal de gorge, fièvre), car il pourrait s'agir d'un signe de neutropénie (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

### Fonction hépatique/biliaire

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

### Système immunitaire

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

### Populations particulières

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

## EFFETS INDÉSIRABLES :

### Apercu des effets indésirables du médicament

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

### Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

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

### Traitement de l'hypertension essentielle

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Effets indésirables peu courants du médicament (< 1 %)

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

**Organisme entier :** réactions anaphylactiques, œdème de Quincke.

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

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

**Peau :** réactions apparentes d'hypersensibilité (se manifestant par l'urticaire, le prurit ou une éruption cutanée, accompagnés ou non de fièvre), photosensibilité, purpura, érythème polymorphe, pemphigus, syndrome de Stevens-Johnson. D'autres réactions de la peau et des muqueuses peuvent également survenir : exacerbation du psoriasis, exanthème maculopulvéux, exanthème psoriasiforme, exanthème et érythème pemphigiforme, nécrolyse épidermique toxique, onycholyse.

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

**Sang :** agranulocytose, leucopénie, éosinophilie, thrombocytopénie, pancytopenie, anémie hémolytique.

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

**Appareil respiratoire :** augmentation de la toux.

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

### Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

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

### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

#### Interactions médicament-médicament

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

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

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

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

concentration sérique de lithium. L'administration concomitante d'un diurétique peut augmenter davantage le risque d'intoxication au lithium.

**Antiacides :** Dans le cadre d'un essai croisé ouvert avec randomisation portant sur une dose unique et auquel ont participé 244 personnes, il a été établi que l'administration concomitante d'un antiacide, composé d'hydroxydes de magnésium et d'aluminium, n'a pas modifié la biodisponibilité d'Altace ni le profil pharmacocinétique du ramipril.

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

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

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

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

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

### POSOLOGIE ET ADMINISTRATION :

#### Posologie recommandée et ajustement posologique

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

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

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

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

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

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

après l'administration de la première dose d'Altace, lors de chaque ajustement posologique, après chaque première augmentation de la dose d'Altace, après l'administration de la première dose d'un traitement concomitant avec un diurétique ou après avoir augmenté la dose d'un diurétique administré en association. Si la situation le permet, la dose de tout traitement concomitant avec un diurétique devrait être réduite, ce qui peut diminuer le risque d'hypotension (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES — Interactions médicament-médicament). Chez ces patients, il faut envisager la diminution de la dose de départ jusqu'à 1,25 mg d'Altace.

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

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

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

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

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

#### STABILITÉ ET CONSERVATION :

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

#### FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT :

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

Teneur en principe actif	Couvercle de la capsule	Fond de la capsule
1,25 mg	Oxyde de fer jaune Dioxyde de titane	Dioxyde de titane
2,5 mg	Oxyde de fer jaune AD&C rouge n° 3 Dioxyde de titane	Dioxyde de titane
5,0 mg	AD&C bleu n° 2 AD&C rouge n° 3 Dioxyde de titane	Dioxyde de titane
10,0 mg	AD&C bleu n° 2 AD&C rouge n° 3 Oxyde de fer noir Dioxyde de titane	Dioxyde de titane
15,0 mg	D&C rouge n° 28 AD&C bleu n° 1 Dioxyde de titane	Oxyde de fer noir Dioxyde de titane

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

1,25 mg Capsules de gélatine dure de calibre n° 4 (fond blanc opaque, portant l'inscription « Altace » ; couvercle jaune opaque, portant l'inscription « 1.25 »).  
2,5 mg Capsules de gélatine dure de calibre n° 4 (fond blanc opaque, portant l'inscription « Altace » ; couvercle orange opaque, portant l'inscription « 2.5 »).  
5,0 mg Capsules de gélatine dure de calibre n° 4 (fond blanc opaque, portant l'inscription « Altace » ; couvercle rouge opaque, portant l'inscription « 5 »).  
10,0 mg Capsules de gélatine dure de calibre n° 4 (fond blanc opaque, portant l'inscription « Altace » ; couvercle bleu opaque, portant l'inscription « 10 »).  
15,0 mg Capsules de gélatine dure de calibre n° 3 (fond gris opaque, portant l'inscription « Altace » ; couvercle bleu poudre opaque, portant l'inscription « 15 »).

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

Monographie du produit disponible sur demande.



#### CLASSE DE MÉDICAMENT :

Enzyme de conversion de l'angiotensine et diurétique

#### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE :

Altace HCT (ramipril/hydrochlorothiazide) est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle quand un traitement d'association est approprié. Altace HCT ne doit pas être prescrit comme traitement initial (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Les patients qui amorcent simultanément un traitement par le ramipril et un diurétique risquent de subir une hypotension symptomatique.

La dose de chaque médicament distinct doit être individualisée. Si la dose de l'association fixe correspond à la posologie déterminée après individualisation, l'emploi d'Altace HCT peut être plus pratique pour la prise en charge des patients. Si, durant le traitement d'entretien, un ajustement posologique s'impose, il est préférable de recourir aux médicaments individuels. Il faut tenir compte du risque d'un œdème de Quincke lors de l'emploi d'Altace HCT (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Œdème de Quincke).

#### Personnes âgées

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

#### Enfants

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

#### CONTRE-INDICATIONS :

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

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

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

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

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

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

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS :

##### Importantes Mise en garde et Précaution

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

#### Généralités

##### Œdème de Quincke

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

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

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

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

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

#### Toux

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

#### Appareil cardiovasculaire

##### Sténose aortique

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

##### Hypotension

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

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

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

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

#### Système sanguin

##### Neutropénie et agranulocytose

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

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

##### Fonction hépatique/biliaire

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

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

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

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

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

#### Système immunitaire

##### Réactions anaphylactoïdes aux inhibiteurs de l'ECA

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

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

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

##### Hypersensibilité aux diurétiques thiazidiques

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

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

#### Métabolisme

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Considérations périopératoires

##### Utilisation en chirurgie et en anesthésie

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

Les dérivés thiazidiques peuvent augmenter la réponse à la tubocurarine. Les patients devant subir une intervention chirurgicale ou une anesthésie doivent mentionner à leur médecin qu'ils prennent un inhibiteur de l'ECA.

##### Fonction rénale

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

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

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

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

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

#### Populations particulières

##### Femmes enceintes

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

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

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

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

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

Tableau 2 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

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

Légende : T = théorique, EC = essai clinique

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

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

#### Femmes qui allaitent

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

#### Enfants

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

#### Personnes âgées

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

#### Surveillance et épreuves de laboratoire

##### Surveillance hématologique

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

##### Surveillance du métabolisme

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

##### Surveillance de la fonction rénale

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

#### EFFETS INDÉSIRABLES :

##### Aperçu des effets indésirables du médicament

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

##### Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

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

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

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

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

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

**Organisme entier :** réactions allergiques, fièvre et choc.

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

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

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

**Appareil locomoteur :** arthralgie et myalgie.

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

**Appareil respiratoire :** dyspnée et sinusite.

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

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

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

#### Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

##### Hydrochlorothiazide

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

**Cholestérol :** augmentation de la cholestérolémie et de la triglycéridémie.

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

##### Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

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

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

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

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

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

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

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

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

**Appareil locomoteur :** myalgie, arthralgie et crampes musculaires.

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

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

#### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

##### Aperçu

##### Interactions médicament-médicament

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

##### Interactions médicament-aliment

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

##### Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

##### Exploration de la fonction parathyroïdienne

L'hydrochlorothiazide favorise la réabsorption du calcium rénal et peut

causer une hypercalcémie. Il faut donc en tenir compte quand on procède à une exploration de la fonction parathyroïdienne.

#### Effets du médicament sur le style de vie

On ne dispose d'aucune information à ce sujet.

#### POSOLOGIE ET ADMINISTRATION :

##### Considérations posologiques

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

##### Posologie recommandée et ajustement posologique

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

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

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

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

##### Posologie en présence d'une insuffisance rénale

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

##### Dose oubliée

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

##### Administration

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

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

##### SURDOSAGE :

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

##### Traitement

On doit instaurer un traitement de soutien symptomatique. On peut envisager une détoxification primaire, par exemple, par l'administration d'adsorbants. En présence d'une hypotension, outre les mesures de remplissage vasculaire, on doit considérer l'administration d'agonistes  $\alpha_1$ -adrénergiques (p. ex., norépinephrine, dopamine) ou d'angiotensine II (angiotensinamide).

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

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

#### MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE :

##### Mode d'action

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

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

##### Pharmacodynamie

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

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

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

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

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

#### Pharmacocinétique

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

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

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

#### Ramipril

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Hydrochlorothiazide

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

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

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

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

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

#### Populations particulières et états pathologiques

##### Enfants

On ne dispose pas de données sur le sujet.

#### Personnes âgées

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

#### Sexe

On ne dispose pas de données sur le sujet.

#### Race

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

#### Insuffisance cardiovasculaire

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

#### Femmes qui allaitent

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

#### Insuffisance hépatique

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

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

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

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

#### Insuffisance rénale

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

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

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

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

#### Polymorphisme génétique

On ne dispose pas de données sur le sujet.

#### STABILITÉ ET CONSERVATION :

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

#### FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT :

##### Ingrédients actifs

Ramipril et hydrochlorothiazide

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

#### Ingrédients non médicinaux

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

• Hydroxypropylméthylcellulose, cellulose microcristalline, amidon de maïs pré-gélatinisé et stéarylfumarate de sodium.

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

• Hydroxypropylméthylcellulose, cellulose microcristalline, amidon de maïs pré-gélatinisé, oxyde de fer rouge et stéarylfumarate de sodium.

##### Altace HCT 10/12,5

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

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

#### Références :

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

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

sanofi-aventis Canada Inc.

2150, boul. St-Elzéar Ouest

Laval (Québec) Canada H7L 4A8

Copyright © 2007 sanofi-aventis. Tous droits réservés.

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

Distribué par

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



**"ALTACE"**  
ramipril

EN GARDE CONTRE LE DÉCÈS  
D'ORIGINE CARDIOVASCULAIRE



**"ALTACE" HCT**

COMPRIMÉS DE RAMIPRIL ET  
D'HYDROCHLOROTHIAZIDE



CDN.RAM.07.01.01F  
50084226



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



## CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antinéoplasique

**TAXOTERE (DOCETAXEL POUR INJECTION) DOIT ÊTRE ADMINISTRÉ SOUS LA SURVEILLANCE D'UN MÉDECIN EXPÉRIMENTÉ DANS L'EMPLOI DES ANTINÉOPLASAIQUES. LE TRAITEMENT APPROPRIÉ DES COMPLICATIONS N'EST POSSIBLE QUE SI LES MOYENS D'ASSURER UN DIAGNOSTIC ET UN TRAITEMENT CONVENABLES SONT À PORTÉE DE LA MAIN.**

**TAXOTERE NE DOIT PAS ÊTRE ADMINISTRÉ EN PRÉSENCE D'UNE NUMÉRATION DES POLYNUCLÉAIRES NEUTROPHILES INFÉRIEURE À 1 500/MM<sup>3</sup>. IL EST RECOMMANDÉ D'EFFECTUER DE FRÉQUENTES NUMÉRATIONS GLOBULAIRES CHEZ TOUT PATIENT QUI REÇOIT TAXOTERE, AFIN DE DÉPISTER LES CAS DE NEUTROPÉNIE ÉVENTUELLEMENT GRAVE ET POUVANT ENTRAÎNER UNE INFECTION.**

**DES RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ GRAVE AYANT ENTRAÎNÉ L'ARRÊT IMMÉDIAT DU TRAITEMENT SONT SURVENUES CHEZ 0,4 % DES PATIENTS (5/1 260). TAXOTERE NE DOIT PAS ÊTRE ADMINISTRÉ EN PRÉSENCE D'ANTÉCÉDENTS DE RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ GRAVE À CE PRODUIT OU À D'AUTRES MÉDICAMENTS CONTENANT DU POLYSORBATE 80.**

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

**Mode d'action :** TAXOTERE (docetaxel pour injection) est un antinéoplasique dont l'action est attribuable à la désorganisation du réseau de microtubules essentiel aux fonctions cellulaires pendant la mitose et l'interphase. TAXOTERE favorise la formation de microtubules stables à partir de tubuline tout en inhibant leur dépolymérisation. En se fixant à la tubuline libre, il en diminue la concentration intracellulaire critique. Ainsi facilitée, la polymérisation des microtubules conduit à la production de faisceaux de microtubules sans fonction normale et à la stabilisation des microtubules, pour aboutir à l'inhibition de la mitose cellulaire. TAXOTERE se distingue des autres poisons fusoriaux du fait que sa fixation aux microtubules ne modifie pas le nombre des protofilaments dans ces structures. Employé *in vitro* dans le cadre d'essais clonogéniques, TAXOTERE s'est révélé cytotoxique pour diverses lignées cellulaires tumorales murines et humaines et pour des cellules tumorales humaines fraîchement prélevées.

On a observé que TAXOTERE agit également sur un certain nombre de lignées cellulaires surexprimant la glycoprotéine P, qui est encodée par le gène de résistance multiple aux anticancéreux.

**Pharmacocinétique :** Administré en doses allant de 70 à 115 mg/m<sup>2</sup>, TAXOTERE a un profil cinétique indépendant de la dose et conforme au modèle pharmacocinétique à 3 compartiments, caractérisé par des demi-vies  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  de 4 minutes, de 36 minutes et de 11,1 heures respectivement. La clairance corporelle totale et le volume de distribution à l'état d'équilibre s'établissent respectivement à 21 L/h/m<sup>2</sup> et à 113 L en moyenne.

On a mené une analyse pharmacocinétique de population chez des patients recevant TAXOTERE. Les paramètres pharmacocinétiques évalués à partir de ce modèle étaient très proches de ceux qui avaient été tirés des études de phase I. L'âge et le sexe des patients n'influent pas sur le comportement pharmacocinétique de TAXOTERE. Chez un petit nombre de patients dont les données biologiques évoquaient une insuffisance hépatique légère ou modérée (taux de l'alanine aminotransférase [ALT] ou de l'aspartate aminotransférase [AST] égal ou supérieur à 1,5 fois la limite supérieure de la normale [LSN] associé à un taux de phosphatases alcalines égal ou supérieur à 2,5 fois la LSN), on a observé une diminution moyenne de 27 % de la clairance totale (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

L'effet de la prise orale quotidienne de prednisone sur les paramètres pharmacocinétiques de TAXOTERE administré avec un traitement par la dexaméthasone préalable à la perfusion a été évalué chez 42 patients atteints d'un cancer de la prostate. Aucun effet de cet ordre n'a été observé.

D'après les résultats d'études *in vitro*, il semble que les isoenzymes 3A du système du cytochrome P450 jouent un rôle dans le métabolisme de TAXOTERE. TAXOTERE se fixe aux protéines dans une proportion dépassant 95 %. La dexaméthasone ne modifie pas la liaison protéique de TAXOTERE.

## INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

**Cancer du sein :** L'emploi de TAXOTERE (docetaxel pour injection) est indiqué dans le traitement du cancer du sein avancé localisé ou métastatique. L'emploi de TAXOTERE en association avec de la doxorubicine comme traitement de première intention doit être réservé aux patientes présentant une affection pouvant menacer le pronostic vital (notamment, la présence de métastases viscérales ou pulmonaires).

L'emploi de TAXOTERE (docetaxel) en association avec Xeloda® (capécitabine) est indiqué dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique après l'échec d'une chimiothérapie comportant de l'anthracycline.

**Cancer du poumon non à petites cellules :** L'emploi de TAXOTERE est indiqué en monothérapie ou en association avec un dérivé du platine dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules avancé localisé ou métastatique.

**Cancer ovarien :** L'emploi de TAXOTERE est indiqué dans le traitement du cancer ovarien métastatique, après l'échec d'une chimiothérapie de première intention ou d'une chimiothérapie subséquente.

**Cancer de la prostate :** L'emploi de TAXOTERE en association avec de la prednisone ou de la prednisolone est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate métastatique androgène-indépendant (réfractaire à l'hormonothérapie).

**Carcinome spinocellulaire de la tête et du cou :** L'emploi de TAXOTERE est indiqué en monothérapie dans le traitement du carcinome spinocellulaire récurrent et/ou métastatique de la tête et du cou, après l'échec d'une chimiothérapie antérieure.

## CONTRE-INDICATIONS

• L'emploi de TAXOTERE (docetaxel pour injection) est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de réaction d'hypersensibilité à ce produit ou à d'autres médicaments contenant du polysorbate 80.

• TAXOTERE ne doit pas être utilisé chez les patients dont la numération des polynucléaires neutrophiles est inférieure à 1 500 cellules/mm<sup>3</sup>.

• L'emploi de TAXOTERE est contre-indiqué en présence d'insuffisance hépatique grave.

Les contre-indications relatives à Xeloda® (capécitabine) visent également l'association capécitabine-TAXOTERE (voir la monographie de Xeloda). De même, les contre-indications associées à l'emploi de la prednisone s'appliquent aussi lors de l'administration concomitante de ce médicament et de TAXOTERE (voir la monographie des produits contenant de la prednisone).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**Carcinogénicité et mutagénicité :** Le potentiel carcinogène de TAXOTERE (docetaxel pour injection) n'a pas encore été étudié. Le pouvoir mutagène de TAXOTERE a été mis au jour dans le cadre du test d'aberration chromosomique *in vitro* sur cellules CHO-K, et du test *in vivo* du micronoyau de souris. TAXOTERE n'a cependant pas eu d'effet mutagène dans le test de Ames ou l'essai de mutation génique sur cellules CHO/HGPRT. Ces résultats concordent avec l'activité pharmacologique de TAXOTERE.

**Rétention liquidienne :** On a signalé des cas de rétention liquidienne grave à la suite de la perfusion de TAXOTERE. Il faut donc administrer une corticothérapie orale avant chaque perfusion de TAXOTERE afin de réduire la fréquence et la gravité de cet effet indésirable (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). En présence d'un épanchement antérieur au traitement, il faut surveiller étroitement l'état du patient dès la première dose afin de dépister toute aggravation de l'épanchement.

**Effets hématologiques :** La neutropénie est l'effet indésirable le plus souvent lié à l'emploi de TAXOTERE. Le nombre des polynucléaires neutrophiles atteint sa valeur la plus basse dans un délai moyen de 7 jours après l'administration du produit. TAXOTERE ne doit pas être administré tant que le nombre des polynucléaires neutrophiles du patient est inférieur à 1 500 cellules/mm<sup>3</sup>. Il est recommandé de réaliser de fréquentes numérations globulaires chez tout patient qui reçoit TAXOTERE afin de dépister les cas de toxicité médullaire. Le traitement par TAXOTERE ne doit pas être répété tant que le nombre des polynucléaires neutrophiles n'a pas atteint au moins 1 500 cellules/mm<sup>3</sup>. En présence de neutropénie grave (moins de 500 cellules/mm<sup>3</sup>) durant au moins 7 jours pendant le traitement par TAXOTERE, il est recommandé de réduire la dose administrée au cours des cycles de traitement suivants ou de suivre les mesures systématiques appropriées (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

**Insuffisance hépatique :** En présence de taux des transaminases (ALT ou AST) supérieurs à 1,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) associés à un taux de phosphatases alcalines atteignant plus de 2,5 fois la LSN, l'administration de TAXOTERE en monothérapie à raison de 100 mg/m<sup>2</sup> entraîne une augmentation du risque de réactions indésirables graves, telles que la mort par intoxication, la septicémie et l'hémorragie gastro-intestinale éventuellement mortelles, la neutropénie fébrile, les infections, la thrombocytopénie, la stomatite et l'asthénie. Si l'emploi de TAXOTERE est jugé essentiel chez un patient ayant une telle atteinte hépatique, la dose recommandée en cas d'élévation des taux des enzymes hépatiques est de 75 mg/m<sup>2</sup>, et il faut mesurer ces taux avant le premier traitement et avant chaque traitement subséquent (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

On ne dispose d'aucune donnée relative aux patients atteints d'insuffisance hépatique ayant reçu un traitement d'association par TAXOTERE.

**Réactions d'hypersensibilité :** Des réactions d'hypersensibilité peuvent se produire dans les minutes suivant le début de la perfusion de TAXOTERE. On a observé des réactions d'hypersensibilité grave caractérisées par une hypotension, un bronchospasme et une éruption cutanée ou un érythème généralisés. Ces réactions ont entraîné l'arrêt immédiat du traitement chez environ 0,4 % des patients (5/1 260). Les symptômes graves ont cédé à l'arrêt de la perfusion et à l'administration d'un traitement approprié. Néanmoins, la survenue de réactions graves exige l'arrêt immédiat de la perfusion et la mise en route d'un traitement énergique. Le traitement par TAXOTERE ne doit pas être repris chez le patient qui a des antécédents d'hypersensibilité grave à ce produit. S'il s'agit de réactions bénignes comme des bouffées congestives ou des réactions cutanées localisées, il n'est pas nécessaire d'interrompre le traitement. Chez tous les patients, la perfusion de TAXOTERE doit être précédée d'une corticothérapie orale (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

**Effets neurologiques :** Les manifestations de neurotoxicité périphérique grave sont rares mais exigent une réduction de la dose (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Si les symptômes persistent, le traitement doit être interrompu.

**Insuffisance rénale :** On recommande de réduire la dose de Xeloda® (capécitabine) à 75 % de la dose habituelle lorsque ce médicament est employé en association avec le docetaxel chez des patients souffrant d'insuffisance rénale modérée (voir la monographie de Xeloda).

**Réactions cutanées :** On a fait état de cas d'érythème localisé aux extrémités (paume des mains et plante des pieds) accompagné d'œdème et suivi de desquamation. En cas de toxicité cutanée grave survenant pendant un traitement par TAXOTERE, il est recommandé de réduire la dose administrée au cours des cycles de traitement suivants (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

## Populations particulières

**Femmes enceintes :** L'administration de TAXOTERE à la femme enceinte peut être nocive pour le fœtus. Il n'existe aucune donnée sur l'emploi de TAXOTERE chez la femme enceinte. L'administration de TAXOTERE à raison de 1,8 ou de 1,2 mg/m<sup>2</sup> à des rates ou à des lapines respectivement, n'a entraîné aucun effet tératogène manifeste. On a toutefois démontré que l'administration de TAXOTERE entraînait des effets embryotoxiques et fœtotoxiques chez la lapine et la rate, car elle a occasionné de la mortalité intra-utérine, une réduction du poids et des retards d'ossification chez les fœtus, et qu'elle diminuait la fertilité chez la rate. Ces effets concordent avec les manifestations de toxicité maternelle. À l'instar des autres agents cytotoxiques, TAXOTERE peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré lors de la grossesse. TAXOTERE ne doit donc pas être utilisé chez la femme enceinte. Les femmes en âge de procréer qui reçoivent TAXOTERE doivent être avisées de ne pas devenir enceintes et, si elles le deviennent, elles doivent informer leur médecin traitant sans tarder. Toute patiente enceinte ou pouvant devenir enceinte pendant le traitement par TAXOTERE doit être avertie des risques du traitement pour le fœtus.

**Femmes qui allaitent :** On ignore si TAXOTERE passe dans le lait maternel. Comme de nombreux produits sont excrétés dans le lait maternel et en raison du risque de réactions indésirables graves que comporte l'exposition du nourrisson à TAXOTERE, l'allaitement maternel est déconseillé pendant le traitement par TAXOTERE.

**Pédiatrie :** L'innocuité et l'efficacité d'emploi de TAXOTERE chez l'enfant n'ont pas été établies.

**Gériatrie :** On devrait envisager le recours à des traitements moins toxiques chez les patients qui présentent un mauvais indice fonctionnel ou une affection peu évolutive qui ne menace pas le pronostic vital (notamment, une maladie métastatique essentiellement osseuse et relativement asymptomatique) avant d'opter pour le traitement par TAXOTERE.

Une analyse des données sur l'innocuité réalisée chez des patients de 60 ans et plus a mis en évidence une augmentation de la fréquence des effets indésirables de classe 3 et 4 liés au traitement lors de l'emploi de TAXOTERE en association avec Xeloda. Les effets indésirables graves liés au traitement et les arrêts prématurés du traitement pour cause d'effets indésirables ont été moins nombreux chez les patients de moins de 60 ans.

Des 332 patients ayant reçu TAXOTERE toutes les 3 semaines en association avec de la prednisone dans le cadre de l'étude sur le cancer de la prostate (TAX 327), 208 étaient âgés d'au moins 65 ans et 67, de plus de 75 ans. Chez les patients traités par TAXOTERE toutes les 3 semaines, la fréquence des effets indésirables suivants, survenus en cours de traitement, a été  $\geq 10$  % plus élevée chez les patients âgés d'au moins 65 ans que chez les patients plus jeunes : anémie (71 % vs 59 %), infection (37 % vs 24 %), altérations ungueales (34 % vs 23 %), anorexie (21 % vs 10 %), perte pondérale (15 % vs 5 %), respectivement.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude clinique formelle n'a encore porté sur l'interaction entre TAXOTERE (docetaxel pour injection) et d'autres médicaments. Des études *in vitro* ont permis de montrer que le métabolisme de TAXOTERE peut être modifié par l'administration simultanée de composés qui induisent ou inhibent les isoenzymes 3A du système du cytochrome P450 ou qui sont métabolisés par l'intermédiaire de ce système (et qui peuvent donc inhiber ces enzymes par compétition), notamment la cyclosporine, la terfenadine, le kétoconazole, l'érythromycine et la tréolandomycine. Par conséquent, l'administration simultanée de docetaxel et de tels produits exige des précautions, étant donné le risque considérable d'interaction. Aucun signe d'interaction pharmacocinétique n'a été observé entre TAXOTERE et la doxorubicine.

TAXOTERE se lie fortement aux protéines (> 95 %). Bien que les interactions possibles entre TAXOTERE et un autre médicament administré en concomitance en milieu *in vivo* n'aient pas fait l'objet d'études formelles, on a observé que les interactions en milieu *in vitro* entre le docetaxel et des médicaments se liant fortement aux protéines, tels que l'érythromycine, la diphenhydramine, le propanolol, la propofène, la phénytoïne, le salicylate, le sulfaméthoxazole et le valproate de sodium, ne modifiait aucunement la liaison protéique de TAXOTERE. TAXOTERE n'exerce aucun effet sur la liaison protéique de la digoxine.

L'effet de la prise orale quotidienne de prednisone sur les paramètres pharmacocinétiques de TAXOTERE administré avec un traitement par la dexaméthasone préalable à la perfusion a été évalué chez 42 patients atteints d'un cancer de la prostate. Aucun effet de cet ordre n'a été observé.

## EFFETS INDÉSIRABLES

### TAXOTERE (DOCETAXEL POUR INJECTION) EN MONOTHÉRAPIE

#### Aperçu des effets indésirables au médicament :

On a administré à 2 106 patients une dose initiale de 100 mg/m<sup>2</sup> de TAXOTERE en monothérapie, par perfusion de 1 heure, avec ou sans corticothérapie préalable, pour le traitement de divers types de tumeurs. Ces patients participaient aux 40 essais cliniques menés en Amérique du Nord et en Europe (cancer du sein,  $n = 991$ ; cancer du poumon non à petites cellules,  $n = 634$ ). Le tableau qui suit regroupe les effets indésirables observés chez 2 045 patients dont la fonction hépatique était normale avant le traitement et chez 61 patients dont les taux des enzymes hépatiques étaient élevés avant le traitement.

De plus, 96 patients participant à 3 essais cliniques ont reçu une dose initiale de 100 mg/m<sup>2</sup> de TAXOTERE en monothérapie, par perfusion de 1 heure, toutes les 3 semaines, pour le traitement d'un carcinome spinocellulaire récurrent et/ou métastatique de la tête et du cou.

Les réactions figurant au tableau ont été considérées éventuellement ou probablement liées à l'emploi de TAXOTERE. Le profil d'innocuité est généralement semblable chez tous les patients, qu'ils soient traités pour un cancer du sein ou pour d'autres types de tumeurs (par exemple, cancer de l'ovaire).

**Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques**

**Tableau 1 – Sommaire des effets indésirables signalés chez des patients recevant TAXOTERE en monothérapie**

	TAXOTERE en monothérapie (100 mg/m <sup>2</sup> )		
	Divers types de tumeurs, dont : cancer du sein, cancer du poumon non à petites cellules et cancer de l'ovaire	Carcinome spinocellulaire de la tête et du cou	
	Taux normal des enzymes hépatiques* au départ N = 2 045 (%)	Taux élevé des enzymes hépatiques* au départ N = 81 (%)	Taux normal des enzymes hépatiques* au départ N = 96 (%)
ALOPECIE	75,8	62,3	85,4
ARTHRALGIE			
– Toutes les classes	9,2	6,6	5,5 [n = 54]
– Cas graves	0,6	0	0 [n = 54]
ASTHÈME			
– Toutes les classes	61,8	52,5	63,5
– Cas graves	12,8	24,6	20,8
RÉACTIONS CUTANÉES			
– Toutes les classes	47,6	57,4	39,6
– Classes III-IV	4,8	9,8	3,1
FIÈVRE EN L'ABSENCE D'INFECTION			
– Toutes les classes	32,1	41,0	29,2 [n = 65]
– Classes III-IV	2,1	8,2	1,5 [n = 65]
RÉTENTION LIQUIDIENNE			
– Toutes les classes	47,0	54,1	28,1
– Cas graves	6,9	9,8	4,2
EFFETS GASTRO-INTESTINAUX			
Nausées (toutes les classes)	38,9	37,7	19,8 <sup>†</sup>
– Cas graves (classes III-IV)	3,9	4,9	–
Diarrhée (toutes les classes)	39,0	32,8	15,6
– Cas graves (classes III-IV)	4,7	4,9	–
Vomissements (toutes les classes)	22,3	23,0	15,6 <sup>†</sup>
– Cas graves (classes III-IV)	2,7	4,9	–
RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ			
– Toutes les classes	21,0	19,7	16,7
– Cas graves	4,2	9,8	3,1
RÉACTIONS AU POINT DE PERFUSION			
– Toutes les classes	4,4	3,3	–
MYALGIE			
– Toutes les classes	18,9	16,4	16,7 [n = 66]
– Cas graves	1,5	1,6	0 [n = 66]
ALTÉRATIONS UNGUÉALES			
– Toutes les classes	30,6	23,0	28,1
– Cas graves	2,5	4,9	–
EFFETS NEUROMOTEURS			
– Toutes les classes	13,8	6,6	7,1 [n = 41]
– Classes III-IV	3,6	1,6	1,0 [n = 41]
EFFETS NEUROSENSORIELS			
– Toutes les classes	49,3	34,4	37,9 [n = 66]
– Classe III	4,3	0	3,1 [n = 66]
DÉCÈS NON DÙ À UNE SEPTICÉMIE	0,3	6,6	NS
DÉCÈS DÙ À UNE SEPTICÉMIE	1,4	3,3	1,0
STOMATITE			
– Toutes les classes	41,7	49,2	29,2
– Classes III-IV	5,5	13,1	6,3

\* Taux des enzymes hépatiques normal : taux des transaminases égal ou inférieur à 1,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou taux des phosphatases alcalines égal ou inférieur à 2,5 fois la LSN ou élévation isolée du taux des transaminases ou des phosphatases alcalines portant ce taux jusqu'à 5 fois la LSN.

† Compris 2 patients atteints de neuropathie périphérique.

‡ Compris 1 patient ayant eu des nausées et des vomissements.

NS = non signalé

**Tableau 2 – Sommaire des effets indésirables hématologiques signalés chez des patients recevant TAXOTERE en monothérapie**

	TAXOTERE en monothérapie (100 mg/m <sup>2</sup> )		
	Divers types de tumeurs, dont : cancer du sein, cancer du poumon non à petites cellules et cancer de l'ovaire	Carcinome spinocellulaire de la tête et du cou	
	Taux normal des enzymes hépatiques* au départ N = 2 045 (%)	Taux élevé des enzymes hépatiques* au départ N = 81 (%)	Taux normal des enzymes hépatiques* au départ N = 96 (%)
Anémie			
– Classes III-IV < 11 g/dL	90,4	91,8	90,8 [n = 65]
– Classes III-IV < 8 g/dL	8,8	31,2	0 [n = 65]
Neutropénie fébrile	11,0	24,5	24,0 <sup>†</sup>
Infection			
– Toutes les classes	21,6	32,8	–
– Classes III-IV	6,1	16,4	–
Leucopénie			
< 4 000 cellules/mm <sup>3</sup>	95,6	98,3	86,3 [n = 95]
– Classe IV	–	–	–
< 1 000 cellules/mm <sup>3</sup>	31,6	46,6	20,0 [n = 95]
Neutropénie			
< 2 000 cellules/mm <sup>3</sup>	95,5	96,4	95,4 [n = 65]
– Classe IV	–	–	–
< 500 cellules/mm <sup>3</sup>	75,4	87,5	69,2 [n = 65]
Thrombocytopénie			
< 100 000 cellules/mm <sup>3</sup>	8,0	24,6	3,1 [n = 65]
– Classe IV	0,5	4,9	–

\* Taux des enzymes hépatiques normal : taux des transaminases égal ou inférieur à 1,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou taux des phosphatases alcalines égal ou inférieur à 2,5 fois la LSN ou élévation isolée du taux des transaminases ou des phosphatases alcalines portant ce taux jusqu'à 5 fois la LSN.

† Compris 16 patients atteints de leucopénie fébrile nécessitant une hospitalisation (définie comme une neutropénie leucocytaire de 1 000/mm<sup>3</sup> accompagnée d'une fièvre de 38 °C nécessitant une hospitalisation).

**Effets cardiovasculaires :** Une hypotension est survenue chez 3 % des patients traités par TAXOTERE en monothérapie pour divers types de tumeurs, et a nécessité un traitement chez 0,5 % d'entre eux. Les troubles du rythme cardiaque ont touché 2 % des patients et étaient graves dans 0,4 % des cas. La fréquence des réactions cliniquement significatives était inférieure à 2 %. Ces réactions comprenaient l'insuffisance cardiaque (0,3 %), la tachycardie (1,4 %) et l'hypertension artérielle (1,6 %).

De rares cas d'accidents thromboemboliques veineux et d'infarctus du myocarde ont été signalés.

**Réactions cutanées :** Des réactions cutanées ont été observées chez 48 % des patients traités par TAXOTERE en monothérapie pour divers types de tumeurs. Ces réactions se caractérisaient par un érythème, notamment une éruption cutanée touchant surtout les pieds et les mains, mais également les bras, le visage ou le thorax. Ces réactions s'accompagnaient occasionnellement de prurit. Les éruptions se sont produites généralement dans la semaine suivant la perfusion de TAXOTERE pour céder avant la perfusion suivante sans entraîner de gêne fonctionnelle.

Les symptômes graves, comme des éruptions suivies de desquamation, étaient moins fréquents (5 %). Ces réactions ont rarement entraîné l'interruption ou l'abandon du traitement par TAXOTERE.

On a signalé de très rares cas de dermatite bulleuse, tels que l'érythème polymorphe ou le syndrome de Stevens-Johnson, lors d'un traitement par TAXOTERE. La survenue de ces réactions peut être attribuable à de multiples facteurs comme les infections concomitantes, l'emploi d'autres médicaments en association et la présence d'affections sous-jacentes.

Des altérations unguéales (ongles) graves se sont produites chez 3 % des patients recevant TAXOTERE en monothérapie. Il s'agissait de dépigmentation ou d'hyperpigmentation et, plus rarement, d'oncholyse douloureuse.

Une alopecie a touché 76 % des patients traités par TAXOTERE en monothérapie pour divers types de tumeurs (intensité grave dans 0,5 % des cas) et 85 % des patients traités pour un carcinome spinocellulaire récurrent et/ou métastatique de la tête et du cou.

**Rétention liquidienne :** La rétention liquidienne, comprenant l'œdème, et moins fréquemment, l'épanchement pleural, l'ascite, l'épanchement péricardique et le gain de poids, figure parmi les effets qui ont été signalés. La rétention liquidienne débute généralement dans les extrémités inférieures et peut se généraliser et s'accompagner d'un gain de poids de 3 kg ou plus.

Chez les patients traités par TAXOTERE en monothérapie qui n'avaient pas reçu la corticothérapie préalable, la fréquence de rétention liquidienne s'élevait à 81,6 %, et était grave dans 22,4 % des cas. Chez les patients traités pour divers types de tumeurs et qui avaient préalablement reçu une corticothérapie orale de 3 jours, cette fréquence s'établissait à 64,1 %, et était grave dans 6,5 % des cas. La rétention liquidienne s'est manifestée chez 24 % des patients traités pour un carcinome spinocellulaire récurrent et/ou métastatique de la tête et du cou. Les effets de la corticothérapie préalable sur la rétention liquidienne sont exposés dans le tableau figurant ci-dessous (voir la section **POSÉOLOGIE ET ADMINISTRATION** pour connaître le schéma posologique de la corticothérapie préalable).

**Tableau 3 – Effets de la corticothérapie préalable sur la fréquence de rétention liquidienne**

	Fréquence	Cas graves
Absence de corticothérapie	81,6%	22,4%
Corticothérapie préalable de 3 jours*	64,1%	6,5%

\* Données sur la fréquence de rétention liquidienne obtenues auprès de 92 patients recevant TAXOTERE en monothérapie, à raison de 100 mg/m<sup>2</sup>, dans le cadre d'une analyse rétrospective portant sur l'emploi d'une corticothérapie préalable de 3 jours.

La rétention liquidienne ne s'est pas accompagnée d'oligurie ni d'hypotension et cédait lentement après l'arrêt du traitement.

Des cas de déshydratation ou d'œdème pulmonaire ont été rarement signalés.

**Effets gastro-intestinaux :** Des nausées (39 %) et de la diarrhée (39 %) et des vomissements (22 %) ont été signalés chez les patients traités par TAXOTERE en monothérapie pour divers types de tumeurs. Ces effets sont survenus moins fréquemment chez les patients traités pour un carcinome spinocellulaire récurrent et/ou métastatique de la tête et du cou (20 %, 16 % et 16 %, respectivement). Il s'agissait généralement de réactions bénignes ou modérées. La fréquence générale des effets gastro-intestinaux graves était inférieure à 5 %. Des cas de stomatite ont été signalés chez 42 % des patients traités pour divers types de tumeurs et chez 29 % des patients traités pour un carcinome spinocellulaire récurrent et/ou métastatique de la tête et du cou. Parmi les autres effets gastro-intestinaux qui ont été signalés, on note l'anorexie, l'altération du goût, la constipation, les douleurs abdominales, les saignements gastro-intestinaux et l'œsophagite. De rares cas de perforation gastro-intestinale, de déshydratation résultant d'une manifestation gastro-intestinale, de colite ischémique, de colite et d'entérocolite neutrophilique ont été signalés.

Des cas d'occlusion ou d'obstruction intestinale ont très rarement été signalés.

**Effets hématologiques :** Des cas de dépression médullaire ainsi que d'autres effets hématologiques attribuables à TAXOTERE, notamment la neutropénie, la neutropénie fébrile, la thrombocytopénie et l'anémie, ont été signalés.

La neutropénie a été l'effet indésirable le plus souvent lié à l'emploi de TAXOTERE; elle était réversible et non cumulative. Le nombre des polynucléaires neutrophiles atteignait sa valeur la plus basse dans un délai médian de 7 jours après l'administration du produit et la durée médiane des cas de neutropénie grave (< 500 cellules/mm<sup>3</sup>) était de 7 jours. Une neutropénie grave a touché 75 % des patients qui recevaient TAXOTERE en monothérapie pour le traitement de divers types de tumeurs et 69 % des patients qui étaient atteints d'un carcinome spinocellulaire récurrent et/ou métastatique de la tête et du cou.

On a observé une fièvre associée à la neutropénie (< 500 cellules/mm<sup>3</sup>) chez 11 % des patients (3 % des cycles de traitement) traités pour divers types de tumeurs et dont la fonction hépatique était normale et chez 24 % des patients traités en raison d'un carcinome spinocellulaire récurrent et/ou métastatique de la tête et du cou. La fréquence des infections liées à un nombre de polynucléaires neutrophiles inférieur à 500 cellules/mm<sup>3</sup> s'établissait à 6 % (1,3 % des cycles de traitement). Des épisodes infectieux comprenant la septicémie et la pneumonie se sont produits chez 22 % des patients (6 % des cycles de traitement) et ont entraîné la mort d'environ 1,7 % des patients traités par TAXOTERE en monothérapie pour divers types de tumeurs. On a signalé moins de cas de décès attribuables à une septicémie (1 %) chez les patients traités pour un carcinome spinocellulaire récurrent et/ou métastatique de la tête et du cou.

Des cas de thrombocytémie (< 100 000 cellules/mm<sup>3</sup>) ont été signalés chez 8 % des patients traités par TAXOTERE en monothérapie pour divers types de tumeurs et chez 3,1 % des patients traités pour un carcinome spinocellulaire récurrent et/ou métastatique de la tête et du cou. Des saignements ont touché 1 % des patients traités; ils étaient liés à une thrombocytémie grave (< 50 000 cellules/mm<sup>3</sup>) chez 2 patients seulement. Une hémorragie gastro-intestinale mortelle due à la thrombocytémie a été observée chez 1 patient.

L'anémie (< 11 g/dL) a été observée chez 90 % des patients qui recevaient TAXOTERE en monothérapie. Des cas d'anémie graves (< 8 g/dL) ont été signalés chez 9 % des patients, mais aucun n'a été signalé chez les patients traités pour un carcinome spinocellulaire récurrent et/ou métastatique de la tête et du cou.

**Effets hépatiques :** On a observé des augmentations des taux d'alanine aminotransférase (ALT), d'aspartate aminotransférase (AST), de bilirubine et des phosphatases alcalines portant ces taux à plus de 2,5 fois la limite supérieure de la normale chez moins de 5 % des patients traités par TAXOTERE en monothérapie pour divers types de tumeurs. De très rares cas d'hépatite ont été signalés.

**Réactions d'hypersensibilité :** On a observé des réactions d'hypersensibilité, habituellement légères ou modérées, chez 21 % des patients traités par TAXOTERE en monothérapie pour divers types de tumeurs et chez 17 % des patients traités pour un carcinome spinocellulaire récurrent et/ou métastatique de la tête et du cou, généralement quelques minutes après le début de la perfusion de TAXOTERE. Les réactions bénignes les plus souvent observées étaient les suivantes : bouffées congestives, érythème avec ou sans prurit, oppression thoracique, lombalgie, dyspnée, fièvre iatrogène ou frissons.

De graves réactions caractérisées par de l'hypotension, un bronchospasme ou une éruption cutanée ou un érythème généralisés se sont produites dans les minutes suivant le début de la perfusion de TAXOTERE en monothérapie. On a observé des symptômes graves chez 4 % des patients traités pour divers types de tumeurs, mais seulement 1,2 % des patients (25/2 045) ont dû abandonner immédiatement le traitement. Toutes les réactions d'hypersensibilité ont cédé après l'arrêt de la perfusion et la mise en route d'un traitement approprié.

**Réactions au point de perfusion :** Des réactions au point de perfusion, de nature généralement bénigne, ont été observées chez 6 % des patients traités par TAXOTERE en monothérapie pour divers types de tumeurs. Ces réactions étaient les suivantes : sensibilité cutanée, hyperpigmentation, inflammation, érythème local, sécheresse de la peau ou tuméfaction de la veine. Des cas de phlébite ou d'extravasation ont été observés moins fréquemment.

**Effets neurologiques :** On a observé des symptômes neurosensoriels caractérisés par une paresthésie, une dysesthésie ou des douleurs (dont une sensation de brûlure) chez 49 % des patients traités par TAXOTERE en monothérapie pour divers types de tumeurs et chez 38 % des patients traités pour un carcinome spinocellulaire récurrent et/ou métastatique de la tête et du cou. La fréquence des réactions graves était inférieure à 4 %.

Des réactions neuromotrices (principalement caractérisées par de la faiblesse) sont survenues chez 14 % des patients traités par TAXOTERE en monothérapie pour divers types de tumeurs. Il s'agissait de réactions graves dans 4 % des cas. Un ajustement de la posologie s'impose lorsque de tels symptômes surviennent. S'ils persistent, on doit mettre fin au traitement (voir la section **POSÉOLOGIE ET ADMINISTRATION – Modification posologique**).

Des cas de convulsions ou de perte de conscience ont rarement été signalés avec l'administration de TAXOTERE. Ces réactions surviennent parfois au cours de la perfusion du médicament.

Chez les patients ayant eu des manifestations neurotoxiques lors des essais cliniques et pour lesquels on disposait de données de suivi portant sur la disparition complète de ces manifestations, on a constaté une suppression spontanée des symptômes dans un délai médian de 81 jours (écart de 0 à 741 jours).

**Effets ophtalmologiques :** De rares cas de larmoiement s'accompagnant ou non d'une conjonctivite, de même que de très rares cas d'obstruction du conduit lacrymal entraînant un larmoiement excessif ont été signalés principalement chez des patients recevant d'autres anti-neoplasiques en concomitance. On a signalé de rares cas de troubles visuels passagers (éclairs, points lumineux clignotants, scotomes) survenant habituellement pendant la perfusion du médicament et associés à des réactions d'hypersensibilité. Ces effets étaient réversibles après l'arrêt de la perfusion.

**Autres effets :** On a signalé une asthénie chez 62 % de l'ensemble des patients; cet effet a été jugé grave chez 13 % des patients traités pour divers types de tumeurs et chez 21 % des patients traités pour un carcinome spinocellulaire récurrent et/ou métastatique de la tête et du cou. Des cas d'arthralgie (5,5 % à 9 %) et de myalgie (19 %) ont été signalés par les patients, mais il s'agissait généralement d'effets bénins ou modérés.

**Effets respiratoires :** On a rarement signalé des cas d'insuffisance respiratoire aiguë, de pneumonie interstitielle, de fibrose pulmonaire et de recrudescence d'effets indésirables associés à une radiothérapie antérieure.

**TAXOTERE (DOCETAXEL POUR INJECTION) EN ASSOCIATION**

**Aperçu des effets indésirables au médicament**

La fréquence (%) d'effets indésirables liée au traitement d'association peut différer de la fréquence liée à l'administration de TAXOTERE en monothérapie. Voir les tableaux qui suivent pour connaître la fréquence d'effets indésirables se rapportant aux différents traitements d'association.

**Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques**

**Cancer du sein**

**Emploi de TAXOTERE en association avec la doxorubicine :** Le tableau ci-après renferme des données issues de l'étude portant sur un traitement à l'aide de l'association de TAXOTERE-doxorubicine chez des patientes atteintes d'un cancer du sein avancé localisé ou métastatique. Les 258 participantes à cette étude ont reçu 75 mg/m<sup>2</sup> de TAXOTERE et 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicine.

**Tableau 4 – Sommaire des effets indésirables chez les patients atteints d'un cancer du sein avancé localisé ou métastatique recevant TAXOTERE en association avec de la doxorubicine**

	TAXOTERE (75 mg/m <sup>2</sup> ) en association avec la doxorubicine (50 mg/m <sup>2</sup> ) N = 258 (%)
ALOPECIE	94,6
ARTHRALGIE – Toutes les classes – Cas graves	5,4 0,4
ASTHENIE – Toutes les classes – Cas graves	54,7 8,1
REACTIONS CUTANÉES – Toutes les classes – Classes III-IV	13,6 0
FEVRE EN L'ABSENCE D'INFECTION – Toutes les classes – Classes III-IV	50,4* 0,4*
RETENTION LIQUIDIENNE – Toutes les classes – Cas graves	35,7 1,2
EFFETS GASTRO-INTESTINAUX Nausées (toutes les classes) – Cas graves (Classes III-IV) Diarrhée (toutes les classes) – Cas graves (Classes III-IV) Vomissements (toutes les classes) – Cas graves (Classes III-IV)	64,0 5,0 45,7 6,2 45,0 5,0
REACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ – Toutes les classes – Cas graves	4,7 1,2
REACTION AU POINT DE PERFUSION – Cas graves	3,5
MYALGIE – Toutes les classes – Cas graves	8,5 0
ALTERATIONS LINGUALES (ongles) – Toutes les classes – Cas graves	20,2 0,4
EFFETS NEUROMOTEURS – Toutes les classes – Classes III-IV	2,3 0,4
EFFETS NEUROSENSORIELS – Toutes les classes – Classes III	30,2 0,4
DÉCÈS NON DÙ À UNE SEPTICÉMIE	2,3
DÉCÈS DÙ À UNE SEPTICÉMIE	0
STOMATITE – Toutes les classes – Classes III-IV	58,1 7,8

\* Comprend les cas de neutropénie fébrile, dans l'étude TAX 306 (n = 213).

**Tableau 5 – Sommaire des effets indésirables hématologiques chez les patients atteints d'un cancer du sein avancé localisé ou métastatique recevant TAXOTERE en association avec de la doxorubicine**

	TAXOTERE (75 mg/m <sup>2</sup> ) en association avec la doxorubicine (50 mg/m <sup>2</sup> ) N = 258 (%)
Anémie – Classes III-IV < 11 g/dL < 8 g/dL	96,1 9,4
Neutropénie fébrile	34,1
Infection – Toutes les classes – Classes III-IV	35,3 7,8
Leucopénie – Classe IV < 4 000 cellules/mm <sup>3</sup> < 1 000 cellules/mm <sup>3</sup>	99,6 53,5
Neutropénie – Classe IV < 2 000 cellules/mm <sup>3</sup> < 500 cellules/mm <sup>3</sup>	99,2 91,7
Thrombocytopénie – Classe IV < 100 000 cellules/mm <sup>3</sup>	28,1 0,8

**Emploi de TAXOTERE en association avec la capécitabine :** Le tableau ci-après résume des données issues de l'étude portant sur un traitement à l'aide de l'association TAXOTERE-capécitabine chez des patients atteints d'un cancer du sein avancé localisé ou métastatique. Dans le groupe recevant l'association TAXOTERE-capécitabine, le traitement reposait sur de la capécitabine administrée par voie orale à raison de 1 250 mg/m<sup>2</sup>, 2 fois par jour (traitement intermittent, soit 2 semaines de traitement suivies de 1 semaine sans traitement) pendant au moins 6 semaines et TAXOTERE administré durant 1 heure sous forme de perfusion intraveineuse à raison d'une dose de 75 mg/m<sup>2</sup> le premier jour de chaque cycle de 3 semaines pendant au moins 6 semaines. Dans le groupe recevant la monothérapie, TAXOTERE était administré durant 1 heure sous forme de perfusion intraveineuse à raison d'une dose de 100 mg/m<sup>2</sup> le premier jour de chaque cycle de 3 semaines pendant au moins 6 semaines. La durée moyenne du traitement était de 129 jours dans le groupe recevant le traitement d'association et de 98 jours dans le groupe recevant la monothérapie. En tout, 66 patients (26 %) du groupe recevant le traitement d'association et 49 (19 %) du groupe recevant la monothérapie ont cessé de participer à l'étude pour cause d'effets indésirables. Le pourcentage de patients chez qui il a fallu diminuer la dose en raison d'effets indésirables s'établissait à 65 % dans le groupe recevant le traitement d'association et à 36 % dans le groupe recevant la monothérapie. Le taux d'hospitalisation relativement à des effets indésirables liés au traitement était de 28,7 % dans le groupe recevant le traitement d'association et de 26,3 % dans le groupe recevant la monothérapie.

**Tableau 6 – Effets indésirables considérés comme liés au traitement chez ≥ 5 % des participantes à l'étude portant sur l'emploi de l'association TAXOTERE-capécitabine dans le traitement du cancer du sein avancé localisé ou métastatique**

Effet indésirable	Capécitabine (1 250 mg/m <sup>2</sup> / 2 i.p.j., traitement intermittent) en association avec TAXOTERE (75 mg/m <sup>2</sup> /3 semaines) N = 251			TAXOTERE (100 mg/m <sup>2</sup> /3 semaines) N = 255		
	Total %	Classe 3 %	Classe 4 %	Total %	Classe 3 %	Classe 4 %
<b>Appareil, système ou organe touché/Effet indésirable</b>						
<b>Appareil digestif</b>						
Stomatite	67	17,1	0,4	43	4,7	–
Diarrhée	64	13,5	0,4	45	5,4	0,4
Nausées	43	6,4	–	35	2	–
Vomissements	33	3,6	0,8	22	0,8	–
Constipation	14	1,2	–	12	–	–
Douleurs abdominales	14	2	–	9	0,8	–
Dyspepsie	12	–	–	5	0,4	–
Douleurs abdominales (hautes)	9	–	–	6	–	–
Sécheresse de la bouche	5	0,4	–	4	–	–
<b>Systèmes cutané et sous-cutané</b>						
Syndrome d'enflure douloureuse des mains et des pieds	63	24,3	–	8	1,2	–
Alopécie	41	6	–	42	6,7	–
Troubles unguéaux (ongles)	14	2	–	15	–	–
Dermatite	8	–	–	9	0,8	–
Eruption cutanée érythémateuse	8	0,4	–	4	–	–
Décoloration des ongles	6	–	–	4	0,4	–
Ongychose	5	1,2	–	5	0,8	–
Prurit	2	–	–	5	–	–
<b>Organisme entier</b>						
Pyrexie	21	0,8	–	29	0,4	–
Asthénie	23	3,2	0,4	22	5,5	–
Fatigue	21	4,4	–	25	5,1	–
Faiblesse	13	1,2	–	9	2	–
Douleur dans les membres	9	0,4	–	8	0,4	–
Léthargie	6	–	–	5	1,2	–
Douleur	6	–	–	2	–	–
<b>Système nerveux</b>						
Altération du goût	15	0,4	–	14	0,4	–
Céphalées	7	0,4	–	8	–	–
Paresthésie	11	0,4	–	15	0,8	–
Étourdissements	9	–	–	6	0,4	–
Insomnie	4	–	–	5	0,4	–
Neuropathie périphérique	5	–	–	10	0,8	–
Hypoesthésie	4	–	–	7	0,4	–
<b>Métabolisme</b>						
Anorexie	12	0,8	–	10	0,8	–
Diminution de l'appétit	10	–	–	4	–	–
Déshydratation	8	2	–	5	0,4	0,4
<b>Yeux</b>						
Production accrue de larmes	12	–	–	5	–	–
<b>Appareil locomoteur</b>						
Arthralgie	11	1,2	–	18	2,4	–
Myalgie	14	1,6	–	24	2	–
Lombalgie	7	0,8	–	6	0,8	–
<b>Coeur</b>						
(Edème des membres inférieurs)	14	0,8	–	12	1,2	–
(Edème, sans autre indication)	4	–	–	5	–	0,8
(Edème périphérique)	4	–	–	5	0,4	–
<b>Système sanguin</b>						
Neutropénie	17	4,8	10,8	16	2,7	11,8
Fièvre neutropénique	16	2,8	13,1	21	4,7	16,1
Anémie	13	2,8	0,8	11	3,9	–
<b>Appareil respiratoire</b>						
Dyspnée	7	0,8	–	9	0,4	–
Toux	6	0,4	–	9	–	–
Mal de gorge	11	1,6	–	7	0,4	–
Épistaxis	5	0,4	–	5	–	–
<b>Infections et infestations</b>						
Candidose buccale	6	0,4	–	7	0,4	–

**Réactions cutanées :** Lors d'un essai clinique portant sur l'emploi de TAXOTERE en association avec de la capécitabine, le syndrome d'enflure douloureuse des mains et des pieds était plus fréquent chez les patientes qui recevaient le traitement d'association que chez celles qui recevaient TAXOTERE en monothérapie (63 % comparativement à 8 %).

**Effets hématologiques :** Parmi 251 patientes souffrant d'un cancer du sein métastatique qui ont reçu TAXOTERE en association avec de la capécitabine, 68 % ont présenté une neutropénie de classe 3 ou 4, 2,8 %, une thrombocytopénie de classe 3 ou 4 et 9,6 %, une anémie de classe 3 ou 4.

**Hyperbilirubinémie :** Parmi 251 patientes souffrant d'un cancer du sein métastatique qui ont reçu une association capécitabine-TAXOTERE, 6,8 % (n = 17) ont présenté une hyperbilirubinémie de classe 3 et 2 % (n = 5), une hyperbilirubinémie de classe 4.

**Tableau 7 – Patientes présentant des anomalies des résultats des épreuves de laboratoire participant à l'étude portant sur l'emploi de l'association TAXOTERE-capécitabine dans le traitement du cancer du sein avancé localisé ou métastatique**

Appareil, système ou organe touché/Effet indésirable	Capécitabine (1 250 mg/m <sup>2</sup> / 2 i.p.j., traitement intermittent) en association avec TAXOTERE (75 mg/m <sup>2</sup> /3 semaines) N = 251			TAXOTERE (100 mg/m <sup>2</sup> /3 semaines) N = 255		
	Total %	Classe 3 %	Classe 4 %	Total %	Classe 3 %	Classe 4 %
<b>Système sanguin</b>						
Leucopénie	91	37	24	88	42	33
Neutropénie/granulocytopenie	86	20	49	87	10	66
Thrombocytopénie	41	2	7	23	1	2
Anémie	80	7	3	83	5	< 1
Lymphocytopénie	99	48	41	98	44	40
<b>Système hépatobiliaire</b>						
Hyperbilirubinémie	20	7	2	6	2	2

On a énuméré ci-dessous, pour chaque appareil, système ou organe touché, les effets indésirables que l'on considèrerait comme liés à l'administration de capécitabine en association avec TAXOTERE, qui étaient au moins vaguement pertinents du point de vue clinique et qui sont survenus chez moins de 5 % des patientes d'après les données globales sur l'innocuité portant sur 251 patientes ayant participé à l'essai clinique. L'incidence des effets indésirables de classe 3 ou 4 figure entre parenthèses.

**Effets cardiovasculaires :** tachycardie supra-ventriculaire (0,39), hypotension (1,20), phlébite et thrombophlébite veineuse (0,39), hausse de la tension artérielle (0,39), hypotension orthostatique (0,80)

**Effets gastro-intestinaux :** hémorroïdes (0,39), iléus (0,39), entérocolite nécrosante (0,39), ulcère oesophagien (0,39), diarrhée hémorragique (0,80)

**Effets généraux :** frissons (0,39), infection au point d'injection (0,39), névralgie (0,39)

**Effets hématologiques :** agranulocytose (0,39), diminution de la prothrombine (0,39)

**Effets hépatobiliaires :** ictère (0,39), anomalies des résultats des épreuves de la fonction hépatique (0,39), insuffisance hépatique (0,39), coma hépatique (0,39), hépatotoxicité (0,39)

**Effets sur le système immunitaire :** hypersensibilité (1,20)

**Infections :** septicémie neutropénique (2,39), infection des voies respiratoires inférieures (sans autre indication) (0,39), pharyngite (0,39), otite moyenne (0,39), septicémie (0,39), bronchopneumonie (0,39)

**Effets neurologiques :** ataxie (0,39), syncope (1,20), perte gustative (0,80), polynéuropathie (0,39), migraine (0,39)

**Effets rénaux :** insuffisance rénale (0,39)

#### Cancer de la prostate

Les données suivantes s'appuient sur l'expérience acquise auprès de 332 patients qui ont reçu TAXOTERE à raison de 75 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines en association avec de la prednisone ou de la prednisolone à raison de 5 mg par voie orale, 2 fois par jour.

**Tableau 8 – Effets indésirables liés au traitement et importants sur le plan clinique chez les patients atteints d'un cancer de la prostate ayant reçu TAXOTERE en association avec de la prednisone ou de la prednisolone (TAX 327)**

Effet indésirable	TAXOTERE, 75 mg/m <sup>2</sup> aux 3 semaines et prednisone (ou prednisolone), 5 mg, 2 i.p.j. (N = 332)	
	Total %	Classe 3/4 %
<b>Appareil, système ou organe touché/Effet indésirable</b>		
Alopécie	65,1	–
Réactions allergiques	6,9	0,6
Anémie	66,5	4,9
Anorexie	12,7	0,6
Arthralgie	3,0	0,3
Diminution de la fonction ventriculaire gauche	3,9	0,3
Toux	1,2	0,0
Diarrhée	24,1	1,2
Dyspnée	4,5	0,6
Épistaxis	3,0	0,0
Fatigue	42,8	3,9
Neutropénie fébrile	2,7	–
Rétention liquidienne	24,4	0,6
Infection	12,0	3,3
Myalgie	6,9	0,3
Altérations unguéales	28,3	–
Nausées	35,5	2,4
Neuropathie motrice	3,9	0,0
Neuropathie sensorielle	27,4	1,2
Neutropénie	40,9	32,0
Éruptions cutanées, desquamation	3,3	0,3
Stomatite, pharyngite	17,8	0,9
Altération du goût	17,5	–
Larmolement	9,3	0,6
Thrombocytopénie	3,4	0,6
Vomissements	13,3	1,2

Des 332 patients ayant reçu TAXOTERE toutes les 3 semaines dans le cadre de l'étude sur le cancer de la prostate (TAX 327), 208 étaient âgés d'au moins 65 ans et 67, de plus de 75 ans. Chez tous ces patients, la fréquence de l'anémie, des infections, des altérations urénales, de l'anorexie et de la perte pondérale, sans égard à un lien de causalité avec TAXOTERE, a été 10 % plus élevée chez les patients âgés d'au moins 65 ans que chez les patients plus jeunes. La fatigue, toutes classes confondues, a été l'un des effets indésirables survenus en cours de traitement les plus fréquemment signalés (sans égard à un lien de causalité avec TAXOTERE) chez les patients qui recevaient TAXOTERE toutes les 3 semaines. Cependant, seulement 1,6 % des patients âgés de moins de 65 ans, 6,3 % de ceux de 65 ans et plus et 10,4 % de ceux de 75 ans et plus ont ressenti une fatigue de classe 3 ou 4. La diarrhée, toutes classes confondues, a également été souvent rapportée au cours de l'étude, mais les cas graves (classes 3 et 4) ont été beaucoup moins fréquents dans tous les groupes d'âge, touchant 1,6 %, 2,4 % et 3,0 % des patients, respectivement. On a observé une tendance similaire dans le cas des infections des classes 3 et 4, rapportées chez les patients des 3 groupes d'âge dans une proportion de 4,0 %, de 6,7 % et de 9,0 %, respectivement.

## SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage à TAXOTERE (docetaxel pour injection). En cas de surdosage, il faut admettre le patient dans une unité spécialisée afin de surveiller étroitement ses fonctions vitales et de lui administrer un traitement adjuvant au besoin. Parmi les complications possibles du surdosage, mentionnons la dépression médullaire, la neurotoxicité périphérique et la muco-sité. Il faut administrer un facteur de croissance granulocytaire (G-CSF) à des fins thérapeutiques le plus rapidement possible après la survenue du surdosage. Au besoin, on pourra avoir recours à d'autres mesures thérapeutiques pour soulager les symptômes.

On a fait état de quelques cas de surdosage. Dans un cas, un patient recevait la dose de 150 mg/m<sup>2</sup>, tandis que dans un autre cas, la dose administrée était de 200 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 1 heure. On a observé une neutropénie grave, une asthénie bénigne, des réactions cutanées et une paresthésie bénigne chez certains patients touchés, qui se sont rétablis sans autre incident.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### Posologie recommandée

**Cancer du sein, cancer du poumon non à petites cellules, cancer ovarien et carcinome spinocellulaire de la tête et du cou :** La posologie recommandée pour TAXOTERE (docetaxel pour injection) est de 100 mg/m<sup>2</sup> administrés par perfusion de 1 heure, toutes les 3 semaines. Dans le cadre d'un traitement d'association, on recommande d'administrer TAXOTERE à raison de 75 mg/m<sup>2</sup>.

**Cancer de la prostate :** La posologie recommandée pour TAXOTERE est de 75 mg/m<sup>2</sup> administrés par perfusion de 1 heure, toutes les 3 semaines. Un traitement concomitant par la prednisone ou la prednisolone à raison de 5 mg par voie orale, 2 fois par jour, doit être administré de façon continue.

### Corticothérapie préalable

**Schéma posologique de la corticothérapie préalable (pour le cancer de la prostate, voir le paragraphe suivant) :** Afin de réduire la fréquence et la gravité de la rétention liquidienne, il faut administrer une corticothérapie orale à tout patient avant le traitement. La prémédication recommandée doit constituer uniquement en un corticostéroïde à prise orale, comme la dexaméthasone, à raison de 16 mg par jour (p. ex., 8 mg, 2 fois par jour) pendant 3 jours, débutant le jour précédant l'administration de TAXOTERE. L'emploi d'antihistaminiques ne s'est pas révélé efficace contre la rétention liquidienne.

**Schéma posologique de la corticothérapie préalable pour le cancer de la prostate :** Compte tenu de l'emploi concomitant de la prednisone ou de la prednisolone, le schéma recommandé est de 8 mg de dexaméthasone, 12 heures, 3 heures et 1 heure avant la perfusion par TAXOTERE.

### Autres considérations posologiques

**Antibiothérapie prophylactique :** Afin de réduire l'incidence de neutropénie fébrile et d'infection, l'emploi prophylactique d'antibiotiques est recommandé chez les patients traités pour un cancer de la tête et du cou. Le traitement consiste en l'administration de fluoroquinolone par voie orale, ou d'un antibiotique équivalent par voie intraveineuse, pendant 10 jours à partir du 5<sup>e</sup> jour de chacun des cycles de traitement par TAXOTERE.

**Gériatrie :** D'après les données pharmacocinétiques relatives à la population visée, il n'existe aucune directive particulière concernant l'emploi de TAXOTERE chez les personnes âgées (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

### Modification posologique

**Neutropénie, réactions cutanées ou neuropathie périphérique :** Comme dans le cas de nombreux agents chimiothérapeutiques, l'emploi de TAXOTERE exige la surveillance étroite du nombre des polynucléaires neutrophiles. TAXOTERE ne doit pas être administré tant que le taux des polynucléaires neutrophiles reste inférieur à 1 500 cellules/mm<sup>3</sup>. En cas de neutropénie fébrile, de neutropénie grave (nombre des polynucléaires neutrophiles inférieur à 500 cellules/mm<sup>3</sup> pendant plus de 1 semaine), de réaction cutanée grave ou cumulative, ou de signes et/ou symptômes neurosensoriels graves survenant pendant le traitement par TAXOTERE, la dose administrée doit être réduite de 100 à 75 mg/m<sup>2</sup>. Dans le cadre d'un traitement d'association, on doit réduire la dose de TAXOTERE de 75 à 60 mg/m<sup>2</sup>. Si ces réactions ne cèdent pas à la dose de 60 mg/m<sup>2</sup>, on doit mettre fin au traitement. On peut également administrer un facteur de croissance granulocytaire (G-CSF) à des fins prophylactiques dans le but de maintenir l'intensité de la dose chez les patients ayant déjà présenté une neutropénie fébrile ou une infection grave (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

**Insuffisance hépatique :** D'après des données pharmacocinétiques obtenues lors de l'administration d'une dose de 100 mg/m<sup>2</sup> de TAXOTERE en monothérapie, la dose recommandée de TAXOTERE doit être réduite à 75 mg/m<sup>2</sup> chez les patients qui présentent une élévation simultanée des taux d'ALT ou d'AST de plus de 1,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) et du taux des phosphatases alcalines de plus de 2,5 fois la LSN. Chez les patients présentant un taux de bilirubine sérique supérieur à la LSN, d'un taux d'ALT ou d'AST supérieur à 3,5 fois la LSN associé à un taux de phosphatases alcalines supérieur à 6 fois la LSN, il ne faut pas employer TAXOTERE, sauf en cas d'indication absolue. On ne dispose d'aucune donnée relative aux patients atteints d'insuffisance hépatique ayant reçu un traitement d'association par TAXOTERE (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

## Emploi de TAXOTERE en association avec la capécitabine

Tableau 9 – Modifications de doses recommandées dans le cas d'un traitement d'association avec la capécitabine

	Classe 2	Classe 3	Classe 4
1 <sup>re</sup> apparition	Interrompre le traitement jusqu'au retour à la classe 0 ou 1, puis poursuivre le traitement aux mêmes doses en usant de mesures prophylactiques si possible.	Classe 3 au moment où le traitement à l'aide de TAXOTERE doit avoir lieu : interrompre le traitement et le retarder pendant au plus 2 semaines jusqu'au retour à la classe 0 ou 1, puis le poursuivre à 75 % de la dose initiale de capécitabine et à une dose de 55 mg/m <sup>2</sup> de TAXOTERE en usant de mesures prophylactiques si possible. Si l'effet indésirable ne revient pas à la classe 0 ou 1 dans un délai de 2 semaines, le patient doit cesser de recevoir TAXOTERE, mais peut reprendre le traitement par la capécitabine à 75 % de la dose initiale de ce médicament une fois l'effet indésirable revenu à la classe 0 ou 1. Effet de classe 3 se produisant entre les cycles avec retour à la classe 0 ou 1 au moment où le traitement suivant doit avoir lieu : poursuivre le traitement à 75 % de la dose initiale de capécitabine et à une dose de 55 mg/m <sup>2</sup> de TAXOTERE en usant de mesures prophylactiques si possible.	Cesser le traitement à l'aide de la capécitabine et de TAXOTERE, sauf si le médecin traitant estime qu'il est dans l'intérêt du patient de poursuivre le traitement par la capécitabine en monothérapie à 50 % de la dose initiale.
2 <sup>e</sup> apparition du même effet toxique	Interrompre le traitement jusqu'au retour à la classe 0 ou 1, puis le poursuivre à 75 % de la dose initiale de capécitabine et à une dose de 55 mg/m <sup>2</sup> de TAXOTERE.	Cesser le traitement à l'aide de TAXOTERE et interrompre le traitement par la capécitabine jusqu'au retour à la classe 0 ou 1, puis le poursuivre à 50 % de la dose initiale de capécitabine.	
3 <sup>e</sup> apparition du même effet toxique	Interrompre le traitement jusqu'au retour à la classe 0 ou 1, puis le poursuivre à 50 % de la dose initiale de capécitabine et cesser l'administration de TAXOTERE.	Cesser le traitement.	
4 <sup>e</sup> apparition du même effet toxique	Cesser le traitement.		

## Administration

**Précautions :** TAXOTERE doit être administré par voie intraveineuse. Il est extrêmement important que l'aiguille ou le cathéter intraveineux soit bien mis en place avant la perfusion de TAXOTERE. Toute fuite du docetaxel dans les tissus environnants pendant la perfusion de TAXOTERE risque de causer des lésions considérables, telles que l'irritation, la nécrose tissulaire locale ou la thrombophlébite. En cas d'extravasation, il faut interrompre la perfusion immédiatement et administrer le reste de la dose dans une autre veine.

Voir également la section **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**.

### Reconstitution des solutions

**Précautions relatives à la préparation et à l'administration du produit :** La solution concentrée TAXOTERE doit être diluée, avant d'être administrée, conformément aux instructions suivantes.

#### A) Préparation de la solution prémélangée :

1. Si les flacons sont conservés au réfrigérateur, en retirer le nombre voulu de flacons de concentré pour injection TAXOTERE et de diluant et les laisser reposer à la température ambiante pendant environ 5 minutes.
2. En observant les règles de l'asepsie et en inclinant légèrement le flacon, aspirer tout le contenu du flacon de diluant à l'aide d'une seringue munie d'une aiguille et le transférer dans le flacon de concentré pour injection TAXOTERE correspondant.

3. Retirer l'aiguille et la seringue et retourner plusieurs fois le flacon manuellement pendant au moins 45 secondes pour en mélanger le contenu. Ne pas agiter.
4. La solution prémélangée TAXOTERE (10 mg de docetaxel/mL) doit être limpide. Cependant, il se peut qu'un peu de mousse se forme à la surface de la solution à cause du polysorbate 80. Laisser reposer la solution prémélangée pendant 5 minutes pour que cette mousse se dissipe. Il n'est pas nécessaire d'attendre que la mousse soit entièrement disparue pour continuer la préparation. Après la reconstitution, la solution prémélangée TAXOTERE demeure stable pendant 8 heures à la température ambiante ou à une température supérieure à 4 °C (voir la section **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**).

#### B) Préparation de la solution pour perfusion :

1. Tout en observant les règles de l'asepsie, aspirer la quantité nécessaire de solution prémélangée TAXOTERE (10 mg de docetaxel/mL) au moyen d'une seringue graduée et injecter le volume nécessaire de solution prémélangée dans un sac ou un flacon à perfusion de 250 mL contenant une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou de dextrose à 5 %, de façon à obtenir une concentration finale allant de 0,3 à 0,74 mg/mL. S'il faut administrer une dose supérieure à 200 mg, utiliser un plus grand volume de solution pour perfusion afin de ne pas dépasser une concentration de 0,74 mg/mL.
2. Bien mélanger le liquide à perfusion en faisant tourner manuellement le contenant.
3. Comme dans le cas de tout produit administré par voie parentérale, il faut inspecter visuellement le contenant de TAXOTERE avant l'administration afin de détecter la présence de particules ou un changement de couleur, dans la mesure où la solution et le contenant le permettent. Jeter toute solution qui n'est pas limpide ou contient des particules.

La solution pour perfusion TAXOTERE doit être administrée par voie i.v. en respectant l'asepsie, sous forme de perfusion intraveineuse d'une durée de 1 heure, à la température ambiante et sous éclairage normal. Le contact du concentré non dilué avec du matériel ou des dispositifs fabriqués en PVC plastifié utilisés pour préparer la solution pour perfusion n'est pas recommandé. Afin de réduire le plus possible l'exposition du patient au plastifiant DEHP [phtalate de di(2-éthylhexyle)] qui peut être extrait par lessivage des sacs ou des dispositifs à perfusion en PVC, il faut entreposer la solution pour perfusion TAXOTERE dans des flacons (en verre ou en polypropylène) ou des sacs en plastique (en polypropylène ou en polyoléfine) et administrer au moyen d'un dispositif à perfusion à revêtement de polyéthylène.

## ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

### Stabilité

Les flacons non ouverts de TAXOTERE (docetaxel pour injection) sont stables jusqu'à la date de péremption imprimée sur l'emballage, quand ils sont conservés entre 2 et 25 °C, à l'abri de la lumière. La congélation n'endommage pas le produit.

### Entreposage

Conservier les flacons intacts entre 2 et 25 °C, dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

La solution prémélangée TAXOTERE (10 mg de docetaxel/mL) doit être utilisée dès que possible après la préparation. Cependant, la stabilité chimique et physique de la solution prémélangée demeurait inchangée pendant 8 heures lorsque celle-ci était conservée à une température se situant entre 2 et 8 °C ou à la température ambiante.

Les solutions pour perfusion TAXOTERE demeurent stables pendant 4 heures lorsqu'elles sont conservées à une température se situant entre 2 et 25 °C. La solution pour perfusion TAXOTERE prête à l'emploi (dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou de dextrose à 5 %) doit être utilisée dans les 4 heures suivant sa préparation (y compris l'administration i.v. pendant 1 heure).

## INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

TAXOTERE (docetaxel pour injection) est un produit anticancéreux cytotoxique qui, comme tout autre produit éventuellement toxique, doit être préparé et manipulé avec précaution. Le port de gants est recommandé.

En cas de contact entre la peau et le concentré, la solution prémélangée ou la solution pour perfusion TAXOTERE, laver immédiatement la région touchée à l'eau savonneuse. En cas de contact avec une muqueuse, laver à fond avec de l'eau sans détergent.

Il faut prendre en considération la façon de manipuler et d'éliminer convenablement les médicaments anticancéreux. Plusieurs recommandations à ce sujet ont été publiées<sup>4</sup>. Cependant, les auteurs ne s'entendent pas tous sur la nécessité ou la pertinence des procédures recommandées.

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

La solution concentrée TAXOTERE (docetaxel pour injection) est une solution visqueuse, limpide et non aqueuse de couleur jaune à jaune-brunâtre. TAXOTERE est un produit stérile, apyrogène, offert en flacon à usage unique contenant 20 mg (0,5 mL) ou 80 mg (2,0 mL) de docetaxel (anhydre). Chaque mL de solution contient 40 mg de docetaxel (anhydre) et 1 040 mg de polysorbate 80.

### TAXOTERE 20 mg

Flacon contenant 20 mg de docetaxel (anhydre) dans 0,5 mL de polysorbate 80 (Contenu réel : 24,4 mg de docetaxel dans 0,61 mL de polysorbate 80) et flacon de diluant contenant 1,98 mL d'éthanol à 13 % dans de l'eau pour injection. Les 2 produits sont offerts sous plaquettes alvéolées dans une boîte en carton. Le trop-plein permet d'assurer le retrait d'un volume prémélangé d'au moins 2 mL contenant 10 mg/mL de docetaxel, ce qui correspond à la teneur de 20 mg indiquée sur l'étiquette.

### TAXOTERE 80 mg

Flacon contenant 80 mg de docetaxel (anhydre) dans 2 mL de polysorbate 80 (Contenu réel : 94,4 mg de docetaxel dans 2,36 mL de polysorbate 80) et flacon de diluant contenant 7,33 mL d'éthanol à 13 % dans de l'eau pour injection. Les 2 produits sont offerts sous plaquettes alvéolées dans une boîte en carton. Le trop-plein permet d'assurer le retrait d'un volume prémélangé d'au moins 8 mL contenant 10 mg/mL de docetaxel, ce qui correspond à la teneur de 80 mg indiquée sur l'étiquette.

La solution concentrée TAXOTERE doit être diluée avant l'emploi. Un diluant stérile apyrogène en flacon à usage unique est offert à cette fin. Ce diluant contient de l'éthanol à 95 % (v/v) dans de l'eau pour injection (13/87 p/p) et est fourni en flacons de 1,5 mL (à utiliser avec les flacons de 20 mg de TAXOTERE) et de 6,0 mL (à utiliser avec les flacons de 80 mg de TAXOTERE).

## RÉFÉRENCES

### Précautions relatives à la manipulation des agents cytotoxiques :

1. OSHA Work-Practice Guidelines for Personnel Dealing with Cytotoxic (Antineoplastic) Drugs. *Am J Hosp Pharm* 1986; 43(5):1193-1204.
2. American Society of Hospital Pharmacists Technical Assistance Bulletin on Handling. Cytotoxic and Hazardous Drugs. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47(95):1033-49.
3. AMA Council Report. Guidelines for Handling Parenteral Antineoplastics. *JAMA* 1985;253(11):1590-2.
4. Oncology Nursing Society Clinical Practice Committee. Cancer Chemotherapy Guidelines. Module II – Recommendations of Nursing Practice in the Acute Care Setting. *ONS*, 1988; 2-14.

Monographie de produit fournie sur demande.



© Marque déposée du groupe Aventis, utilisée sous licence par Aventis Pharma Inc., Laval (Québec) H7L 4A8. CDN.DOC.05.05.04F  
Aventis Pharma Inc., membre du groupe sanofi-aventis.  
© 2005 Aventis Pharma Inc.

**Injectable par voie intramusculaire seulement  
(0,9 mg/mL)**

**Thyréostimuline humaine**

**MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

THYROGEN® (thyrotropine alfa pour injection) est une glycoprotéine hétérodimère produite par les techniques de l'ADN recombinant. Les propriétés biochimiques de THYROGEN® sont comparables à celles de la thyrostimuline (TSH) d'origine hypophysaire. La fixation de la thyrotropine alfa aux récepteurs de la TSH sur les cellules épithéliales de la thyroïde saine ou sur le tissu thyroïdien cancéreux bien différencié stimule la captation et l'organification de l'iode de même que la synthèse et la sécrétion de la thyroglobuline (Tg), de la triiodothyronine (T<sub>3</sub>) et de la thyroxine (T<sub>4</sub>). THYROGEN® offre une solution de rechange à l'interruption de l'hormonothérapie thyroïdienne pour le suivi des patients atteints d'un cancer de la thyroïde bien différencié. L'utilisation de THYROGEN® permet au médecin traitant de réaliser un dosage de la Tg stimulé par la TSH, avec ou sans scintigraphie à l'iode radioactif, pendant que les patients demeurent en euthyroïdie sous l'effet d'une hormonothérapie thyroïdienne freinatrice (HTTF).

**Pharmacocinétique**

La pharmacocinétique de THYROGEN® a été étudiée chez 16 patients atteints d'un cancer de la thyroïde bien différencié, après injection d'une dose unique de 0,9 mg par voie intramusculaire (IM). Des pics moyens de 116 ± 38 mU/L ont été atteints de 3 à 24 heures suivant l'administration de THYROGEN® (durée médiane de 10 heures). La demi-vie apparente d'élimination se chiffrait en moyenne à 25 ± 10 heures. La clairance de la TSH chez l'humain n'a pas encore été totalement élucidée, mais des études sur la TSH d'origine hypophysaire évoquent la possibilité d'une participation rénale et hépatique.

**INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

THYROGEN® (thyrotropine alfa pour injection) est indiqué pour la préparation à un dosage de la thyroglobuline (Tg) sérique avec ou sans scintigraphie à l'iode radioactif pour le suivi des patients atteints d'un cancer de la thyroïde bien différencié.

**Usages cliniques possibles :**

- 1) Le dosage de la Tg stimulé par THYROGEN® peut être réalisé chez les patients dont le taux sérique de Tg est indécétable sous l'effet d'une hormonothérapie thyroïdienne freinatrice (HTTF) dans le but de confirmer l'absence d'un cancer résiduel ou récidivant de la thyroïde.
- 2) La stimulation par THYROGEN® peut être utilisée chez les patients qui doivent subir un dosage de la Tg sérique et une scintigraphie à l'iode radioactif, mais qui refusent le sevrage hormonal.
- 3) La stimulation par THYROGEN® peut être utilisée chez les patients dont le taux de TSH endogène n'augmente pas suffisamment en réponse au sevrage hormonal ou chez qui le sevrage hormonal est contre-indiqué pour des raisons médicales.

**Facteurs à considérer lors de l'usage de THYROGEN®**

- 1) Même lorsque le dosage de la Tg stimulé par THYROGEN® se fait en association avec une scintigraphie à l'iode radioactif, on ne peut exclure la possibilité qu'un cancer de la thyroïde passe inaperçu ou que son étendue soit sous-estimée. Par conséquent, le dosage de la Tg et la scintigraphie à l'iode radioactif effectués après interruption du traitement hormonal demeurent la modalité diagnostique de référence pour confirmer la présence, la localisation et l'étendue d'un cancer de la thyroïde.
- 2) Le taux de Tg obtenu après stimulation par THYROGEN® est habituellement plus faible que le taux de Tg obtenu après interruption du traitement hormonal. On n'a toutefois pas étudié à fond la corrélation entre le taux de Tg après interruption du traitement hormonal et le taux de Tg après stimulation par THYROGEN®.
- 3) Un taux de Tg légèrement décelable ou qui augmente progressivement après stimulation par THYROGEN® ou un indice de suspicion élevé de métastases, même en présence d'une scintigraphie à l'iode radioactif négative ou faible, devraient faire l'objet d'une évaluation plus poussée. Il faudrait, par exemple, envisager l'arrêt du traitement hormonal afin de confirmer la localisation et l'étendue du cancer de la thyroïde. Il faut toutefois noter que, lors des essais cliniques, aucun des 31 patients dont le taux de Tg était indécétable (< 2,5 ng/mL) ne souffrait d'un cancer métastatique. Par conséquent, un taux de Tg indécétable après stimulation par THYROGEN® laisse présager l'absence d'un cancer cliniquement significatif.
- 4) Plusieurs décisions concernant le suivi des patients atteints d'un cancer de la thyroïde sont complexes. Ainsi, est-il pertinent d'associer la scintigraphie à l'iode radioactif au dosage de la Tg après administration par THYROGEN®? Est-il justifié de retirer l'HTTF et, le cas échéant, quel est le moment le plus propice au retrait? Les éléments susceptibles d'éclairer de telles décisions sont la sensibilité du dosage de la Tg, le taux de Tg obtenu sous l'effet de THYROGEN® et l'indice de suspicion d'un cancer récidivant ou résiduel localisé ou métastatique. Lors des essais cliniques, l'association du dosage de la Tg et de la scintigraphie à l'iode radioactif a permis, dans certains cas, d'améliorer l'exactitude diagnostique de THYROGEN®.

- 5) Il n'est pas recommandé d'administrer THYROGEN® pour stimuler la captation d'iode radioactif lorsque cet isotope est utilisé à des fins de radiothérapie ablative pour traiter un cancer de la thyroïde.
- 6) L'administration de THYROGEN® permet d'éviter les signes et les symptômes de l'hypothyroïdie qui sont associés au sevrage hormonal (voir Qualité de vie, Signes et symptômes de l'hypothyroïdie).

**CONTRE-INDICATIONS**

L'emploi de THYROGEN® (thyrotropine alfa pour injection) est contre-indiqué chez les patients qui ont déjà présenté des réactions d'hypersensibilité à la thyrostimuline d'origine humaine ou recombinante ou aux excipients de la préparation.

**MISES EN GARDE**

THYROGEN® (thyrotropine alfa pour injection) doit être injecté par voie intramusculaire dans le muscle fessier. La prudence est de mise lorsque THYROGEN® est administré à des patients qui ont déjà reçu la TSH d'origine bovine, surtout ceux qui ont manifesté des réactions d'hypersensibilité à la TSH d'origine bovine ou humaine. En effet, comme ces patients présentent un risque accru de réaction d'hypersensibilité à THYROGEN®, il faut prendre les précautions nécessaires.

**PRÉCAUTIONS**

THYROGEN® (thyrotropine alfa pour injection) doit être administré sous la supervision de médecins expérimentés dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer de la thyroïde. La SCE\* (scintigraphie du corps entier effectuée après administration d'une dose orale d'iode radioactif ayant pour objectif de repérer les tissus thyroïdiens captant l'iode radioactif) associée au dosage de la thyroglobuline (Tg) après administration de THYROGEN® permet d'obtenir une sensibilité plus élevée pour déceler la présence de résidus thyroïdiens d'un cancer que la SCE ou le dosage de la Tg seuls.

**Interprétation des résultats**

Comme pour toute autre modalité diagnostique, la stimulation par THYROGEN® peut donner lieu à des résultats faussement négatifs. S'il subsiste un doute important quant à la présence de métastases, il faut envisager une SCE et un dosage de la Tg après l'arrêt du traitement hormonal. Les anticorps contre la Tg peuvent interférer avec le dosage de la Tg et ainsi fausser les résultats. Dans l'éventualité où des anticorps contre la Tg seraient décelés, même en présence d'une scintigraphie à l'iode radioactif négative ou faible après l'administration de THYROGEN®, il faudrait envisager une évaluation plus approfondie du patient, par exemple, en pratiquant une scintigraphie après avoir interrompu l'hormonothérapie, l'objectif étant de confirmer la présence d'un cancer de la thyroïde, de le localiser et d'en déterminer l'étendue.

À ce jour, aucun anticorps contre la TSH n'a été décelé chez les patients à qui on a administré THYROGEN®. Toutefois, l'expérience clinique se limite à 27 patients à qui on a administré THYROGEN® plus d'une fois dans le cadre d'essais cliniques et chez qui on n'a pas observé la formation d'anticorps. Des symptômes indicatifs d'une hypersensibilité ont été relevés chez plusieurs patients, notamment l'urticaire, les éruptions cutanées, le prurit, les bouffées vasomotrices et des difficultés respiratoires ayant nécessité un traitement (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Lors des essais cliniques, le critère de référence utilisé pour confirmer la présence de résidus thyroïdiens ou d'un cancer était un taux sérique de Tg ≥ 2,0 ng/mL après sevrage hormonal (hypothyroïdie) et/ou une scintigraphie après sevrage hormonal (pour le diagnostic ou le suivi). L'objectif de cette analyse était de confirmer si l'administration de THYROGEN® améliorait la sensibilité diagnostique du dosage de la Tg chez les patients dont le taux de Tg était indécétable (seuil de 2,0 ng/mL) sous l'effet de l'hormonothérapie thyroïdienne freinatrice (HTTF). Fait important à souligner, le taux de Tg obtenu après stimulation par THYROGEN® est habituellement plus faible que le taux de Tg obtenu après interruption du traitement hormonal (hypothyroïdie). On recommande donc aux médecins qui prescrivent THYROGEN® d'utiliser un seuil plus faible que lorsqu'ils pratiquent le dosage de la Tg en présence d'une hypothyroïdie.

Il faut être prudent lorsqu'on administre THYROGEN® à des patients ayant des antécédents connus de maladie cardiaque ou à des patients qui présentent des tissus thyroïdiens résiduels importants. THYROGEN® stimule les tissus thyroïdiens résiduels, ce qui peut occasionner une hausse transitoire, mais significative des taux sériques d'hormones thyroïdiennes. Cette hausse peut exacerber une maladie cardiaque sous-jacente. S'il y a lieu, le médecin doit prendre les précautions nécessaires pour prévenir ou atténuer l'hyperthyroïdie. Les patients doivent également faire l'objet d'un suivi étroit et recevoir le traitement approprié dès l'apparition des premiers signes et symptômes de l'hyperthyroïdie ou de l'aggravation de la maladie cardiaque.

**Carcinogénèse et mutagénèse**

On n'a effectué aucune étude de toxicité à long terme chez l'animal dans le but d'évaluer les effets cancérogènes de THYROGEN®. THYROGEN® ne s'est pas révélé mutagène lors d'épreuves d'induction de mutations inverses chez différentes souches bactériennes.

**Effets sur la croissance tumorale**

Chez les patients atteints d'un cancer de la thyroïde, on a signalé plusieurs cas de stimulation de la croissance tumorale après interruption de l'hormonothérapie thyroïdienne à des fins diagnostiques, le sevrage hormonal ayant entraîné une hausse prolongée du taux de TSH.

Lors d'essais cliniques sur la thyrotropine alfa, laquelle produit une augmentation de courte durée du taux sérique de TSH, on n'a signalé aucun cas de croissance tumorale. Toutefois, quelques patients présentant des métastases dans le SNC et faisant l'objet d'un protocole particulier ont manifesté des douleurs accompagnées ou non de symptômes neurologiques parallèlement à l'administration de THYROGEN®. Les symptômes ont été imputés

à un œdème local et/ou à une hémorragie focale au niveau des métastases cérébrales ou spinales.

On peut envisager une corticothérapie avant d'amorcer l'administration de THYROGEN® chez les patients présentant une atteinte ou un cancer métastatique de la moelle épinière ou du SNC, compte tenu de la tendance œdémateuse des tissus thyroïdiens cancéreux.

**Patients âgés**

Les résultats des essais cliniques comparatifs n'ont fait ressortir aucune différence entre les patients âgés de moins de 65 ans et les patients âgés de plus de 65 ans quant à l'innocuité et à l'efficacité de THYROGEN®.

**Enfants**

L'innocuité et l'efficacité de THYROGEN® n'ont pas été établies chez les patients âgés de moins de 18 ans.

**Grossesse**

On n'a effectué aucune étude chez l'animal dans le but d'évaluer les effets de THYROGEN® sur la reproduction ou la fertilité. On ignore également si THYROGEN® peut entraîner des lésions fœtales lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut influencer sur la fertilité. THYROGEN® ne doit être administré à une femme enceinte que si les bienfaits l'emportent nettement sur les risques.

**Allaitement**

On ignore si THYROGEN® est excrété dans le lait maternel. Toutefois, comme de nombreux médicaments passent dans le lait maternel, la prudence est de mise si on administre THYROGEN® à une femme qui allaite.

**Interactions médicamenteuses**

On n'a pas effectué d'essais formels sur les interactions médicamenteuses entre THYROGEN® et d'autres médicaments. Dans le cadre d'essais cliniques où THYROGEN® était administré en association avec la triiodothyronine (T<sub>3</sub>) et la thyroxine (T<sub>4</sub>), aucune interaction médicamenteuse n'a été observée.

L'administration de THYROGEN® permet de réaliser une scintigraphie à l'iode radioactif pendant que les patients demeurent en euthyroïdie sous l'effet d'un traitement par la triiodothyronine (T<sub>3</sub>) et/ou par la thyroxine (T<sub>4</sub>). Les données sur la cinétique de l'iode radioactif indiquent que la clairance de l'iode radioactif est environ 50 % plus élevée chez les patients euthyroïdiens que chez les patients en hypothyroïdie, d'où une rétention moindre d'iode par l'organisme au moment de la scintigraphie. Cette différence quant à la clairance de l'iode radioactif tient à l'altération de la fonction rénale secondaire à l'hypothyroïdie. Il faut prendre ce facteur en considération au moment d'évaluer la concentration d'iode à administrer pour la scintigraphie.

**RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

Les réactions indésirables sont tirées de 2 essais cliniques dans le cadre desquels on a administré THYROGEN® (thyrotropine alfa pour injection) à 381 patients ainsi que d'un programme de pharmacovigilance. Les effets indésirables les plus fréquents (> 5 % des patients) lors des essais cliniques sur THYROGEN® étaient les nausées (10,5 %) et les céphalées (7,3 %). Les effets indésirables signalés par ≥ 1 % des patients sont énumérés dans le tableau 1 :

**Tableau 1**  
**Effets indésirables signalés lors des essais comparatifs (≥ 1 %) % des patients manifestant l'effet indésirable (n)**  
**(n = 381)**

Organisme dans son ensemble		
Céphalées	7,3	(28)
Asthénie	3,4	(13)
Douleur	1,3	(5)
Frissons	1,0	(4)
Fièvre	1,0	(4)
Syndrome grippal	1,0	(4)
Appareil digestif		
Nausées	10,5	(40)
Vomissements	2,1	(8)
Nausées et vomissements	1,3	(5)
Système nerveux		
Etourdissements	1,6	(6)
Paresthésies	1,6	(6)

L'incidence des symptômes indicatifs d'une hypersensibilité relevés lors des essais cliniques et du programme de pharmacovigilance (urticaire, éruptions cutanées, prurit, bouffées vasomotrices et difficultés respiratoires ayant nécessité un traitement) était inférieure à 1 %. Lors des essais cliniques (420 patients), on n'a décelé aucun anticorps dirigé contre la thyrotropine alfa chez les patients à qui on a administré une dose unique ou plusieurs doses (n = 27) de THYROGEN®.

Chez 4 patients sur 55 (7,3 %) qui avaient des métastases dans le SNC et recevaient un protocole de traitement particulier, on a noté une hémiplegie aiguë, une hémiparésie ou de la douleur 1 à 3 jours suivant l'administration de THYROGEN®. Ces symptômes étaient liés à un œdème localisé et/ou à un foyer hémorragique au site des métastases cérébrales ou spinales. De plus, un cas de perte de vision aiguë et un cas d'œdème du larynx accompagné de détresse respiratoire ayant nécessité une trachéotomie, ont été signalés. Dans un cas comme dans l'autre, les symptômes sont apparus dans les 24 heures ayant suivi l'administration de THYROGEN®. Le premier de ces patients présentait des métastases au nerf optique alors que le second présentait des métastases dans la région paratrachéale. Par ailleurs, la croissance soudaine, rapide et douloureuse d'un carcinome papillaire local récurrent a été signalée de 12 à 48 heures après l'administration de THYROGEN®. Elle était accompagnée de dyspnée, de stridor ou de dysphonie. L'instauration d'une corticothérapie s'est rapidement traduite par une amélioration clinique. On recommande d'envisager l'administration préalable de glucocorticoïdes lorsque l'expansion d'une tumeur locale risque de compromettre les structures anatomiques vitales du patient en cause.

Un patient âgé de 77 ans, non thyroïdectomisé, cardiaque et atteint de métastases spinales a été victime d'un infarctus du myocarde mortel 24 heures après avoir reçu 4 injections de THYROGEN® sur une période de 6 jours dans le cadre d'un protocole de recherche spécial. Cet infarctus est vraisemblablement imputable à une hyperthyroïdie provoquée par THYROGEN® (voir PRÉCAUTIONS, Interprétation des résultats).

## SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été signalé chez l'humain. Toutefois, lors des essais cliniques, 3 patients ont manifesté des effets indésirables après avoir reçu une dose de THYROGEN® (thyrotropine alfa pour injection) plus élevée que la dose recommandée. Deux patients se sont plaints de nausées après avoir reçu une dose de 2,7 mg de THYROGEN® par voie intramusculaire (IM). De plus, chez l'un de ces patients, on a noté une faiblesse, des étourdissements et des céphalées. Un autre patient à qui on a administré une dose de 3,6 mg de THYROGEN® par voie IM a signalé des nausées, des vomissements et des bouffées de chaleur.

De plus, un patient a manifesté les effets indésirables suivants 15 minutes après avoir reçu une dose unique de 0,3 mg de THYROGEN® en bolus intraveineux : nausées intenses, vomissements, diaphorèse, hypotension (chute de la tension artérielle de 115/66 mmHg à 81/44 mmHg) et tachycardie (augmentation du pouls de 75 à 117 bpm).

Au besoin, il faut envisager l'administration d'un traitement pour supprimer les symptômes cardiaques qui pourraient survenir.

## POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Une fois le contenu du flacon reconstitué avec 1,2 mL d'eau stérile pour préparations injectables, USP, THYROGEN® (solution contenant 0,9 mg thyrotropine alfa) doit être injecté dans le muscle fessier, par voie intramusculaire (IM), à raison de 2 doses de 1,0 mL à 24 heures d'intervalle.

Dans le cadre du deuxième essai clinique de phase III, on a utilisé les paramètres suivants. Ces paramètres sont d'ailleurs recommandés pour la scintigraphie à l'iode radioactif.

- Administration de l'iode radioactif 24 heures après la dernière injection de THYROGEN® pour la scintigraphie à l'iode radioactif. La scintigraphie doit être pratiquée 48 heures après l'administration de l'iode radioactif (72 heures après la dernière injection de THYROGEN®).
- Administration de 4 mCi (148 MBq) d'iode 131
- SCE d'une durée minimale de 30 minutes et/ou produisant un minimum de 140 000 coups.
- Durée de la SCE pour l'obtention d'un cliché d'une seule région du corps de 10 à 15 minutes et de moindre durée si le nombre de coups nécessaires est atteint plus tôt (c.-à-d., 60 000 coups pour une caméra à grand champ de visualisation, 35 000 coups pour une caméra à petit champ de visualisation).
- Prélèvement d'échantillons 72 heures après la dernière injection de THYROGEN® pour le dosage de la Tg sérique.

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance médicamenteuse

**Dénomination commune :** thyrotropine alfa pour injection

**Dénomination chimique :** thyrostimuline humaine recombinante (rhTSH)

**Description :** La thyrotropine alfa (thyrostimuline humaine recombinante [rhTSH]), l'ingrédient actif de THYROGEN®, est synthétisée à partir de cellules ovariennes génétiquement modifiées de hamster chinois. THYROGEN® est une glycoprotéine hétérodimère composée de 2 sous-unités liées de manière non covalente : 1 sous-unité alpha qui comprend 92 résidus d'acides aminés, comportant 2 sites de N-glycosylation et 1 sous-unité bêta de 118 résidus d'acides aminés, comportant 1 site de N-glycosylation. La séquence d'acides aminés de la thyrotropine alfa est identique à celle de la thyrostimuline d'origine hypophysaire.

La thyrotropine alfa est un mélange de variantes de glycosylation. Contrairement à la TSH d'origine hypophysaire, la thyrotropine alfa ne contient pas de GalNAc sulfatée et comporte plus de structures glucidiques hautement ramifiées. De plus, les deux sites de glycosylation de la sous-unité alpha comportent un mélange d'oligosides complexes à 2 ou 3 antennes auquel on a ajouté une unité fucoside. Les oligosides que l'on retrouve dans la rhTSH possèdent les caractéristiques propres aux protéines thérapeutiques issues de lignées ovariennes de hamster chinois.

L'activité spécifique de la thyrotropine alfa est calibrée selon les critères de référence de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), NIBSC 84/703 pour la TSH d'origine hypophysaire. Lors d'un essai biologique in vitro, l'activité biologique de la thyrotropine alfa a été estimée à au moins 4 UI/mg.

**Formule moléculaire :** C<sub>1039</sub>H<sub>1460</sub>N<sub>277</sub>O<sub>30</sub>S<sub>27</sub>

**Poids moléculaire :** Le poids moléculaire de la TSH, déterminé par l'analyse de la séquence des acides aminés, est d'environ 10 205 pour la sous-unité alpha et de 13 503 pour la sous-unité bêta. En raison des différences observées dans le type de glycosylation de la rhTSH et de celle d'origine hypophysaire et du fait que la glycosylation est variable et hétérogène, les poids et la formule moléculaires présentés ci-dessus correspondent à ceux du squelette théorique de la protéine seulement.

### Composition

Composition d'un flacon de médicament lyophilisé :

Thyrotropine alfa	1,1 mg
Mannitol	36 mg
Phosphate de sodium	
Dihydrogénophosphate de sodium monohydraté	1,4 mg
Hydrogénophosphate de disodium heptahydraté	3,7 mg
Chlorure de sodium	2,4 mg
Azote	quantité suffisante

THYROGEN® ne contient aucun agent de conservation.

### Reconstitution

Ajouter 1,2 mL d'eau stérile pour préparations injectables, USP, dans le flacon contenant la poudre de THYROGEN®. Mélanger doucement le contenu du flacon jusqu'à dissolution complète du

produit. Ne pas agiter la solution. Une fois reconstituée selon les instructions, la solution a une concentration nominale de 0,9 mg/mL.

### Stabilité et conservation

THYROGEN® doit être conservé au réfrigérateur entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F). Une fois la solution reconstituée avec 1,2 mL d'eau stérile pour préparations injectables, USP, on doit vérifier visuellement chaque flacon afin de s'assurer qu'il ne contient aucune particule et que sa couleur est normale. On ne doit pas utiliser le produit s'il contient des particules ou si sa couleur est anormale.

NE PAS UTILISER THYROGEN® après la date de péremption indiquée sur le flacon. Craint la lumière.

La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement. On peut conserver la solution reconstituée au réfrigérateur à des températures variant entre 2 et 8 °C pendant 24 heures en prenant soin d'éviter la contamination bactérienne; cette pratique n'est toutefois pas recommandée.

## PRÉSENTATION

THYROGEN® (thyrotropine alfa pour injection) est présenté en solution stérile, lyophilisée et apyrogène. Il est conditionné en boîtes de 2 flacons de 1,1 mg (≥ 4 UI) de THYROGEN®.

### Essais cliniques

Dans le cadre de 2 essais cliniques de phase III, regroupant 358 patients évaluable dont le cancer de la thyroïde était bien différencié, on a comparé les résultats d'une scintigraphie du corps entier (SCE) à l'iode radioactif (<sup>131</sup>I) effectuée 48 heures après l'administration de THYROGEN® avec les résultats d'une SCE pratiquée après sevrage hormonal. Dans l'un de ces essais, on a également comparé le taux de thyroglobuline (Tg) après stimulation par THYROGEN® avec le taux de Tg chez des patients qui recevaient une hormonothérapie thyroïdienne freinatrice (HTTF) et le taux de Tg après sevrage hormonal.

Tous les dosages de la Tg ont été effectués dans un laboratoire central, à l'aide d'une méthode de dosage radio-immunologique dont la sensibilité fonctionnelle était de 2,0 ng/mL. Seuls les patients chez qui l'ablation de la thyroïde a réussi [les patients qui ont subi une thyroïdectomie totale ou quasi totale (ablation des deux lobes et de la majeure partie de l'isthme de la glande thyroïde), à qui on a administré ou non de l'iode radioactif et chez qui la captation d'iode au niveau du lit thyroïdien était < 1 % après le sevrage hormonal] et lit qui on ne pouvait déceler d'anticorps contre la Tg ont été inclus dans l'analyse des dosages de la Tg. Le taux maximal de Tg, observé 72 heures après la dernière injection de THYROGEN® a été utilisé aux fins d'analyse (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

### Résultats de la SCE à l'iode radioactif

#### SCE seule

Dans le cadre d'un essai clinique (TSH 95-01010), on a comparé THYROGEN® (thyrotropine alfa pour injection) et le sevrage hormonal standard quant à leur capacité à déceler la présence de résidus thyroïdiens et/ou d'un cancer de la thyroïde, en ayant recours à la SCE à l'iode radioactif chez les 220 patients admis à l'essai dont les clichés étaient évaluables. Les résultats de cette étude comparative sont présentés dans les tableaux 2 et 3.

Les résultats de la SCE après administration de THYROGEN® au sein de la population totale et des sous-groupes étaient comparables sur le plan statistique, mais pas identiques aux résultats de la SCE obtenus après sevrage hormonal. Comme le montrent les tableaux 2 et 3, la SCE effectuée après l'administration de THYROGEN® s'est avérée plus sensible chez certains patients. Dans la majorité des clichés discordants, la scintigraphie après sevrage hormonal s'est révélée plus sensible. L'écart numérique observé entre les deux quant aux résultats discordants n'est pas significatif sur le plan statistique.

**Tableau 2**  
Sommaire des résultats de la SCE\*  
THYROGEN® à 0,9 mg q 24 h x 2 doses

Groupes de patients	N° total (n = 113)	Résultats positifs de la SCE (n = 48)	Patients présentant des métastases** (n = 19)
SCE après THYROGEN® ≥ SCE en présence d'hypothyroïdie [I.C. de 95 %]	104/113 (92,0 %) [85-96 %]	39/48 (81,3 %) [66,9-90,6 %]	15/19 (78,9 %) [53,9-93,0 %]
SCE en présence d'hypothyroïdie SCE après THYROGEN® [I.C. de 95 %]	110/113 (97,3 %) [91,9-99,3 %]	45/48 (93,8 %) [81,8-98,4 %]	18/19 (94,7 %) [71,9-99,7 %]
Concordance	101 (89,4 %)	36 (75,0 %)	14 (73,7 %)
Discordance en faveur de THYROGEN® en faveur de l'hypothyroïdie	12 (10,7 %) 3 (2,7 %) 9 (8,0 %)	12 (25,0 %) 3 (6,3 %) 9 (18,8 %)	5 (26,3 %) 1 (5,3 %) 4 (21,1 %)
Valeur p	0,146	0,146	0,375

≥ : équivalent ou plus sensible

I.C. : intervalle de confiance

\* Toutes les scintigraphies ont été pratiquées après administration de 4 mCi (148 MBq) d'iode 131.

\*\* Scintigraphie du corps entier jumelée au dosage de la Tg après administration de THYROGEN® avec un seuil de détection de ≥ 2 ng/mL chez les patients atteints d'un cancer métastatique

**Tableau 3**  
Sommaire des résultats de la SCE\*  
THYROGEN® à 0,9 mg q 72 h x 3 doses

Groupes de patients	N° total (n = 107)	Résultats positifs de la SCE (n = 60)	Patients présentant des métastases** (n = 30)**
SCE après THYROGEN® SCE en présence d'hypothyroïdie [I.C. de 95 %]	99/107 (92,5 %) [85,4-96,5 %]	99/107 (92,5 %) [85,4-96,5 %]	26/30 (86,7 %) [68,4-95,6 %]
SCE en présence d'hypothyroïdie SCE après THYROGEN® [I.C. de 95 %]	102/107 (95,3 %) [89,9-98,3 %]	102/107 (95,3 %) [89,9-98,3 %]	29/30 (96,7 %) [80,9-99,8 %]
Concordance	94 (87,9 %)	94 (87,9 %)	25 (83,3 %)
Discordance en faveur de THYROGEN® en faveur de l'hypothyroïdie	13 (12,2 %) 5 (4,7 %) 8 (7,5 %)	13 (12,2 %) 5 (4,7 %) 8 (7,5 %)	5 (16,7 %) 1 (3,3 %) 4 (13,3 %)
Valeur p	0,581	0,581	0,375

≥ : équivalent ou plus sensible

I.C. : intervalle de confiance

\* Toutes les scintigraphies ont été pratiquées après administration de 4 mCi (148 MBq) d'iode 131.

\*\* Scintigraphie du corps entier jumelée au dosage de la Tg après administration de THYROGEN® avec un seuil de détection de ≥ 2 ng/mL chez les patients atteints d'un cancer métastatique

### Association de la SCE et du dosage de la Tg

Dans la pratique clinique, on utilise la scintigraphie du corps entier (SCE) en association avec le dosage de la thyroglobuline (Tg). Dans le cadre d'un essai clinique, on a eu recours à la SCE jumelée au dosage de la Tg pour étudier la capacité de THYROGEN® à déceler la présence de résidus thyroïdiens ou d'un cancer chez 163 patients (2 doses, n = 78; 3 doses, n = 85) qui avaient subi une thyroïdectomie avec succès et qui ne présentaient aucun anticorps contre la Tg. Dans cet essai, 125 des 163 patients présentaient des résidus thyroïdiens ou un cancer, mis en évidence par un taux de Tg sérique ≥ 2 ng/mL en présence d'une hypothyroïdie ou une SCE positive chez des patients en hypothyroïdie dans le cadre d'un examen diagnostique ou du suivi post-traitement.

Dans le sous-groupe auquel on a administré 2 doses de THYROGEN®, 57 patients sur 78 (73 %) présentaient des résidus thyroïdiens résiduels ou un cancer de la thyroïde. La SCE jumelée au dosage de la Tg, après administration de THYROGEN®, a permis de repérer correctement 50 de ces 57 patients (88 %). Cette association a permis de déceler la totalité des cancers métastatiques (9 patients), comme l'a confirmé la scintigraphie post-traitement. L'administration de 3 doses de THYROGEN® a permis de repérer la présence de résidus thyroïdiens résiduels ou d'un cancer chez 68 des 85 patients (80 %). L'association de la SCE et du dosage de la Tg, après administration de 3 doses de THYROGEN®, a permis de repérer correctement des résidus thyroïdiens ou un cancer chez 63 des 68 patients (92,6 %) ainsi que la totalité des 23 cancers métastatiques.

En résumé, l'association de la SCE et du dosage de la Tg a permis de repérer un cancer métastatique déjà confirmé chez la totalité des 32 patients. Ces données cliniques ainsi que la présence de clichés discordants confirment l'importance d'utiliser la SCE en association avec le dosage de la Tg.

**Tableau 4**

Utilité clinique de l'association de la SCE et du dosage de la Tg après administration de THYROGEN® pour déceler la présence de résidus thyroïdiens résiduels ou d'un cancer de la thyroïde

Schéma posologique	Cancer ou résidus thyroïdiens	Patients traités par l'iode radioactif	Patients atteints de métastases
THYROGEN® à 0,9 mg q 24 h x 2 doses	50/57 (88 %)	27/28 (96 %)	9/9 (100 %)
THYROGEN® à 0,9 mg q 72 h x 3 doses	63/68 (93 %)	45/46 (98 %)	23/23 (100 %)

### Dosage de la Tg seul

Chez les patients atteints d'un cancer de la thyroïde, le dosage de la thyroglobuline (Tg) se fait souvent pendant que le patient poursuit son hormonothérapie thyroïdienne freinatrice (HTTF), ce qui permet d'éviter la morbidité potentiellement débilante associée à l'hypothyroïdie. Au cours du deuxième essai de phase III, les taux de Tg stimulés par THYROGEN® ont été comparés aux valeurs de départ (obtenues sous HTTF).

### Dépistage de résidus thyroïdiens ou d'un cancer

Dans le cadre du deuxième essai de phase III, on a décelé la présence de résidus thyroïdiens ou d'un cancer chez 58 des patients à qui on avait administré 2 doses de THYROGEN®. L'un des patients a été exclu de l'analyse, faute de résultats du dosage de la Tg stimulé par THYROGEN®. Le dosage de la Tg stimulé par THYROGEN® a permis de déceler la présence de résidus thyroïdiens ou d'un cancer chez 41 des 57 patients (72 %) : 9 patients chez qui on avait confirmé la présence de métastases, 10 patients présentant une captation d'iode au niveau du lit thyroïdien, 19 patients dont le taux sérique de Tg était ≥ 10 ng/mL et 3 patients dont le taux sérique de Tg était élevé, mais inférieur à 10 ng/mL. Le dosage de la Tg sous HTTF, mais sans stimulation par THYROGEN®, a permis de déceler la présence de résidus thyroïdiens ou d'un cancer chez 21 des 58 patients (36 %).

Dans le sous-groupe à qui on avait administré 3 doses de THYROGEN®, on a décelé la présence de résidus thyroïdiens ou d'un cancer chez 68 patients. Toutefois, 4 de ces patients ont dû être exclus de l'analyse (voir le tableau 4), faute de résultats du dosage de la Tg sous HTTF. Le dosage de la Tg stimulé par THYROGEN® a permis de déceler la présence de résidus thyroïdiens ou d'un cancer chez 52 des 68 patients (77 %) : 23 patients chez qui on avait confirmé la présence de métastases, 16 patients présentant une captation d'iode au niveau du lit thyroïdien, 7 patients dont le taux sérique de Tg était ≥ 10 ng/mL et 6 patients dont le taux sérique de Tg était élevé, mais inférieur à 10 ng/mL. Le dosage de la Tg sous HTTF, mais sans stimulation par THYROGEN®, a permis de déceler la présence de résidus thyroïdiens ou d'un cancer chez 31 des 64 patients (48 %).

**Tableau 5**

**Dépistage de résidus thyroïdiens ou d'un cancer par le dosage de la Tg après administration de THYROGEN® et sous HTTF**

Catégorie de patients	2 doses		3 doses	
	THYROGEN®**	HTTF	THYROGEN®	HTTF**
Métastases	9/9	5/9	23/23	18/21
Lit thyroïdien seulement	10/20	5/21	16/29	5/27
Élévation de la Tg seulement (≥ 10 ng/mL)*	19/20	11/20*	7/7	6/7
Légère élévation de la Tg seulement (2 à 10 ng/mL)	3/8	0/8	6/9	2/9
TOTAL	41/57 (72 %)	21/58 (36 %)	52/68 (77 %)	31/64 (48 %)

\* Incluant 1 patient dont le cliché ne pouvait être interprété

\*\* Chez l'un des patients, on n'avait pas le résultat du dosage de la Tg stimulé par THYROGEN®.

\*\*\* Chez 4 patients, on n'avait pas le résultat du dosage de la Tg sous hormonothérapie thyroïdienne freinatrice; ces patients ont été exclus de l'analyse.

Fait important à souligner, la présence de métastases n'a pas été décelée chez 4 des 9 patients ayant reçu 2 doses et chez 3 des 21 patients ayant reçu 3 doses, sous HTTF. Les données relatives à ces patients sont présentées dans le tableau 6.

**Tableau 6**

**Cancers métastatiques repérés par le dosage de la Tg après administration de THYROGEN®, mais non repérés par le dosage de la Tg sous HTTF**

Dose	No du patient	Classification TNM	Classification de la SCE stimulée par THYROGEN®	Classification de la SCE en présence d'une	Tg sous HTTF (ng/mL)	Tg stimulé par THYROGEN® 72 h (ng/mL)	Hypothyroïdie Tg (ng/mL)	Classification de la SCE après le traitement*
2 doses	201	3	1	2B	1,5	16,5	9,0	2B
	202	1	1	1	0,9	5,2	22,0	2B
	310	1	4A	4A	0,5	6,9	11,8	4A
	1426	1	0	0	0,5	5,4	25,3	2B
3 doses	207	1	1	1	1,5	22,2	32,8	3B
	311	1	1	1	0,5	2,0	16,5	2B
	1713	3	0	3A	1,6	8,7	45,4	3A

\* American Joint Committee on Cancer, 1992

Les résultats qui figurent ci-dessus démontrent clairement que la stimulation par THYROGEN® augmente de façon significative la sensibilité du dosage de la Tg pour le dépistage de résidus thyroïdiens ou d'un cancer. De plus, les patients peuvent continuer leur HTTF. THYROGEN® a, en moyenne, augmenté de 26 % la sensibilité du dosage de la Tg, et ce, pour les 3 seuils d'inclusion. THYROGEN® peut donc servir à augmenter la sensibilité du dosage de la Tg pour le suivi à long terme des patients qui reçoivent une HTTF.

**Signes et symptômes de l'hypothyroïdie**

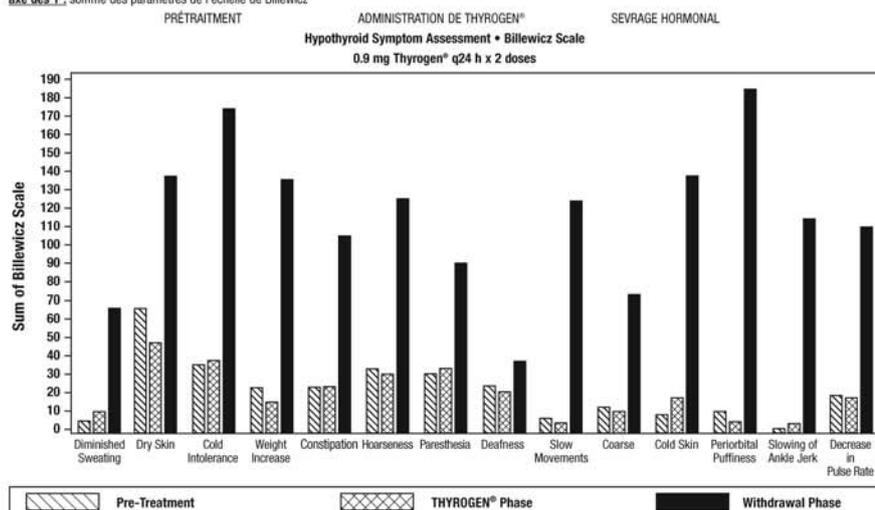
Selon l'échelle de Billewicz (figure 1), l'administration de THYROGEN® n'a entraîné aucun des signes et des symptômes de l'hypothyroïdie qui accompagnent le sevrage hormonal. Toutefois, on a signalé une détérioration statistiquement significative de tous les signes et les symptômes au cours de la période d'hypothyroïdie (p<0,01).

**Figure 1**

**ÉVALUATION DES SYMPTÔMES DE L'HYPOTHYROIDIE SELON L'ÉCHELLE DE BILLEWICZ THYROGEN® à 0,9 mg q 24 h x 2 doses**

**axe des X :** diminution de la sudation / peau sèche / intolérance au froid / gain pondéral / constipation / enrouement / paraesthésie / surdité / ralentissement moteur / rugosité / peau froide / bouffissure péri-orbitale / lenteur du réflexe achilléen / diminution de la fréquence du pouls

**axe des Y :** somme des paramètres de l'échelle de Billewicz



**TOXICOLOGIE**

La toxicité de THYROGEN® (thyrotropine alfa pour injection) a été évaluée lors de 7 études précliniques. Parmi les études in vivo, on compte des études à dose unique et à doses multiples de THYROGEN® effectuées chez des primates et des rongeurs. On a soumis THYROGEN® au test d'Ames (épreuve d'induction de mutations inverses chez différentes souches de bactéries) dans le but d'en mesurer le pouvoir mutagène. Les résultats des études sont présentés ci-dessous :

- Aucune toxicité proportionnelle à la dose (unique ou multiple) de TSH recombinante n'a été observée chez les rongeurs et ce, à des concentrations 50 fois supérieures à celles que l'on propose chez l'humain.
- Aucune toxicité proportionnelle à la dose (unique ou multiple) de TSH recombinante n'a été observée chez les primates et ce, à des concentrations 10 fois supérieures à celles que l'on propose chez l'humain.
- THYROGEN® n'est pas doté d'un pouvoir mutagène selon le test d'Ames.

On n'a effectué aucune étude de toxicité à long terme chez l'animal dans le but d'évaluer les effets cancérigènes éventuels de THYROGEN®. THYROGEN® ne s'est pas révélé mutagène lors d'épreuves d'induction de mutations inverses, et son profil d'impureté ne dénote l'existence d'aucune substance dangereuse. L'administration de THYROGEN® à des rongeurs à des doses semblables à celles que l'on propose chez l'humain n'a produit aucune des modifications structurales connues qui pourraient révéler un potentiel oncogène à la suite d'une exposition prolongée. Le tableau 7 présente un résumé des études précliniques.

**Qualité de vie**

On n'a observé aucune détérioration de la qualité de vie des patients (8 rubriques du SF-36) après administration de THYROGEN®. Des changements négatifs statistiquement significatifs ont toutefois été notés dans 4 des 8 rubriques du SF-36 après l'interruption de l'hormonothérapie thyroïdienne, notamment : fonctionnement physique, rôle physique, douleurs physiques et rôle émotionnel. Aucun changement n'a été signalé dans les rubriques suivantes : perception de l'état de santé, énergie, fonctionnement social et santé mentale.

**Tableau 7**

**Résumé des études précliniques**

Numéro de l'étude	HWI 6354-100	HWI 6354-101	HWI 6354-104	HWI 6354-105	HWI 6354-108	Numéro inexistant	MA 696CD61.502
Titre de l'étude	Étude sur la toxicité aiguë de la TSH recombinante après administration par voie IM et IV chez le rat	Étude sur la toxicité aiguë de la TSH recombinante après l'administration de doses répétées par voie IM chez le rat	Étude sur la pharmacocinétique de la TSH recombinante après administration d'une dose unique par voie IM chez le singe	Étude sur la pharmacocinétique de la TSH recombinante après administration de doses multiples par voie IM chez le singe	Étude sur la pharmacocinétique de la TSH recombinante après administration d'une dose unique par voie IV chez le singe	Étude sur la capture de l'iode chez le singe	Évaluation de THYROGEN® par épreuve d'induction de mutations inverses chez différentes souches bactériennes (test d'Ames)
Rubrique	Toxicité	Toxicité	Pharmacologie / toxicité	Pharmacologie/toxicité	Pharmacocinétique	Pharmacodynamique	Mutagenèse
Durée	14 jours	20 jours	18 jours	22 jours	18 jours	10 jours	n.d.
Espèces animales	Rats CrI:CDBR	Rats CrI:CDBR	Singes cynomolgus	Singes cynomolgus	Singe cynomolgus	Singe rhesus	Salmonella typhimurium TA98, TA100TA1535, TA1537 Escherichia coli WB2 uvrA
Nombre d'animaux	45 femelles, 45 mâles	45 femelles, 45 mâles	3 femelles, 3 mâles	3 femelles, 3 mâles	2 femelles, 2 mâles	4 femelles	n.d.
Posologie	0, 0,14, 1,4, et 7,1 UI/kg x 1 jour	0, 0,14, 0,71 et 1,4 UI/kg x 5 jours	0,04, 0,4 et 0,57 UI/kg x 1 jour	0,04, 0,14 et 0,57 UI/kg x 3 jours	0,57 UI/kg x 1 jour	2 UI x 1 jour et 2 UI x 3 jours	Jusqu'à 5 000 µg/boute de Pétri pour toutes les souches
Administration	Injection IM et IV	Injection IM	Injection IM	Injection IM	Injection IV	Injection IM	in vitro
Résultats	Pas d'effet indésirable proportionnel à la dose	Pas d'effet indésirable proportionnel à la dose	Bien toléré, légère diminution des taux de cholestérol Sécrétion de T <sub>2</sub> et T <sub>3</sub> observée	Bien toléré, légère diminution des taux de cholestérol Sécrétion de T <sub>2</sub> et T <sub>3</sub> observée	Demi-vie de clairance rapide (35 minutes), demi-vie post distribution de 9,8 heures.	Augmentation de la capture de l'iode 131 Activité in vivo manifeste Sécrétion de T <sub>2</sub> et T <sub>3</sub> observée	Non mutagène



**[vaccin recombinant quadrivalent contre le virus du papillome humain (types 6, 11, 16 et 18)]**

**Suspension injectable  
Agent pour une immunisation active**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

Voie d'administration	Forme posologique/ teneur	Ingrédients non médicamenteux d'importance clinique
Injection intramusculaire	Chaque dose de 0,5 mL renferme environ : 20 µg de la protéine L1 du VPH-6, 40 µg de la protéine L1 du VPH-11, 40 µg de la protéine L1 du VPH-16, 20 µg de la protéine L1 du VPH-18.	Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.

**DESCRIPTION**

GARDASIL<sup>MC</sup> [vaccin recombinant quadrivalent contre le virus du papillome humain (types 6, 11, 16 et 18)] est un vaccin recombinant quadrivalent qui protège contre le virus du papillome humain (VPH). Il est présenté sous forme de suspension liquide stérile préparée à partir de pseudoparticules virales (PPV) hautement purifiées de la principale protéine (L1) recombinante de la capsidase des VPH des types 6, 11, 16 et 18. Les protéines L1 sont produites séparément par fermentation en culture recombinante de *Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Souche 1895), puis auto-assemblées en PPV.

**INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

GARDASIL<sup>MC</sup> est un vaccin indiqué chez les filles et les femmes de 9 à 26 ans pour la prévention de l'infection par le virus du papillome humain (VPH) des types 6, 11, 16 et 18 et des maladies suivantes causées par les VPH de ces types :

- Cancer du col de l'utérus
- Cancer de la vulve et cancer du vagin
- Verrues génitales (condylomes acuminés)
- Adénocarcinome *in situ* (AIS) du col de l'utérus
- Néoplasies intraépithéliales cervicales (CIN) de grade 2 et de grade 3
- Néoplasies intraépithéliales vulvaires (VIN) de grade 2 et de grade 3
- Néoplasies intraépithéliales vaginales (VaIN) de grade 2 et de grade 3
- Néoplasies intraépithéliales cervicales (CIN) de grade 1

**Enfants (< 9 ans)**

L'innocuité et l'efficacité de GARDASIL<sup>MC</sup> n'ont pas été évaluées chez les enfants de moins de 9 ans.

**Personnes âgées (> 65 ans)**

L'innocuité et l'efficacité de GARDASIL<sup>MC</sup> n'ont pas été évaluées chez les adultes de plus de 26 ans.

**CONTRE-INDICATIONS**

- Les patients qui présentent une hypersensibilité aux ingrédients actifs ou à l'un ou l'autre des excipients du vaccin. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de cette monographie de produit.
- Les patients qui présentent des symptômes révélateurs d'une hypersensibilité après avoir reçu une dose de GARDASIL<sup>MC</sup> ne devraient pas recevoir d'autres doses de ce vaccin.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Généralités**

Comme pour tout vaccin, il se peut que la vaccination au moyen de GARDASIL<sup>MC</sup> ne confère pas une protection chez toutes les personnes vaccinées.

Ce vaccin n'est pas conçu pour le traitement des verrues génitales évolutives, des cancers du col de l'utérus, de la vulve ou du vagin, des CIN, des VIN ou des VaIN.

Ce vaccin ne protégera pas contre des maladies qui ne sont pas causées par le VPH.

Il n'a pas été démontré que GARDASIL<sup>MC</sup> protège contre les maladies qui sont causées par des VPH des types non contenus dans le vaccin.

Comme pour tout autre vaccin injectable, un traitement médical adéquat devrait toujours se trouver à portée de main en cas de réaction anaphylactique pouvant survenir, quoique rarement, après l'administration du vaccin.

Dans les cas d'épisode actuel ou récent de fièvre, la décision d'administrer le vaccin ou de reporter la vaccination dépend en grande partie de la gravité des symptômes et de leurs causes. Une faible fièvre et une infection légère des voies respiratoires supérieures ne sont généralement pas considérées comme des contre-indications à la vaccination.

Chez les personnes présentant une réponse immunitaire altérée en raison d'un traitement immunosuppresseur, d'une anomalie génétique, d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou d'autres causes, la production d'anticorps en réponse à une immunisation active peut être diminuée (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). On ne dispose pas de données spécifiques sur l'utilisation de GARDASIL<sup>MC</sup> chez ces sujets.

Ce vaccin doit être administré avec précaution aux personnes présentant une thrombopénie ou tout autre trouble de la coagulation, et ce, seulement si les bienfaits de la vaccination surpassent nettement le risque de saignements à la suite de l'administration intramusculaire du vaccin chez ces sujets.

Le suivi systématique et le test Pap doivent continuer à être effectués tel qu'il est indiqué, même chez les femmes qui ont reçu GARDASIL<sup>MC</sup>.

**Populations particulières**

L'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité de GARDASIL<sup>MC</sup> n'ont pas été évaluées chez les patients infectés par le VIH.

**Femmes enceintes**

Les études chez les animaux n'ont pas indiqué d'effets nuisibles directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ou le développement postnatal. GARDASIL<sup>MC</sup> a entraîné la

**Tableau 1 – Effets indésirables au point d'injection reliés au vaccin\***

Effet indésirable (1 à 5 jours après la vaccination)	GARDASIL <sup>MC</sup>		Placebo avec aluminium**	Placebo (solution saline)	
	Sujets féminins (N = 5 088) %	Sujets masculins (N = 1 072) %	Sujets féminins (N = 3 470) %	Sujets féminins (N = 320) %	Sujets masculins (N = 274) %
Douleur	83,9	69,3	75,4	48,6	41,6
Cedème	25,4	18,7	15,8	7,3	8,2
Érythème	24,6	18,5	18,4	12,1	14,5
Prurit	3,1	0,9	2,8	0,6	1,1

\* Effets indésirables reliés au vaccin dans les cohortes de sujets masculins ou féminins, ou les deux, observés chez les sujets du groupe GARDASIL<sup>MC</sup> à une fréquence d'au moins 1,0 % et supérieure à celle notée chez les sujets du groupe placebo.  
\*\* Les données concernant le placebo avec aluminium ne sont disponibles que chez des sujets féminins.

production d'anticorps spécifiques contre les VPH des types 6, 11, 16 et 18 chez des rates gravides à la suite d'une ou de plusieurs injections intramusculaires. Les anticorps contre ces quatre types de VPH ont été transmis aux ratons pendant la gestation et probablement aussi au cours de la lactation (voir TOXICOLOGIE, TOXICOLOGIE CHEZ L'ANIMAL, Études toxicologiques sur la reproduction et Études toxicologiques sur le développement dans la monographie).

Il n'y a pas eu cependant d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes. Comme les études sur la reproduction chez les animaux ne sont pas toujours prédictives de la réponse chez l'humain, les femmes ne devraient pas devenir enceintes pendant la période de vaccination au moyen de GARDASIL<sup>MC</sup>.

Dans les études cliniques, les participantes devaient subir un test urinaire de grossesse avant l'administration de chaque dose de GARDASIL<sup>MC</sup>. Chez les participantes qui sont devenues enceintes avant d'avoir reçu les trois doses de GARDASIL<sup>MC</sup>, on a reporté l'administration des doses restantes du vaccin après la fin de la grossesse. Ces calendriers de vaccination inhabituels ont été reliés à des réponses anti-VPH-6, anti-VPH-11, anti-VPH-16 et anti-VPH-18, évaluées après la troisième dose, comparables à celles observées chez les participantes qui avaient reçu les trois doses selon le calendrier usuel, soit aux mois 0, 2 et 6 (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Merck Frost Canada Ltée tient un registre des grossesses en vue de surveiller les effets sur le fœtus lorsque la mère a reçu GARDASIL<sup>MC</sup> pendant la grossesse. Les patientes et les professionnels de la santé sont invités à téléphoner au 1 800 567-2594 pour rapporter toute exposition à GARDASIL<sup>MC</sup> pendant la grossesse.

Au cours des études cliniques, 1 901 femmes (944 dans le groupe vaccin vs 957 dans le groupe placebo) ont rapporté au moins une grossesse. Dans l'ensemble, les pourcentages de femmes qui ont présenté un événement indésirable au cours de leur grossesse ont été comparables chez les femmes vaccinées au moyen de GARDASIL<sup>MC</sup> et chez les participantes ayant reçu un placebo. En tout, 40 et 41 sujets du groupe GARDASIL<sup>MC</sup> et du groupe placebo, respectivement (4,2 % et 4,3 % des participantes qui ont signalé une grossesse dans leur groupe respectif), ont rapporté un effet indésirable grave au cours de leur grossesse. Les effets les plus souvent rapportés étaient un état pouvant entraîner le recours à une césarienne (p. ex. travail non déclenché, présentation anormale, disproportion céphalopelvienne), un début de travail prématuré (p. ex. menace d'avortement, rupture prématurée des membranes) et des problèmes médicaux reliés à la grossesse (p. ex. prééclampsie, hyperémèse). Les pourcentages de participantes enceintes qui ont présenté ces événements étaient comparables dans les deux groupes.

On a rapporté 13 cas d'anomalies congénitales survenant pendant la grossesse chez les participantes du groupe GARDASIL<sup>MC</sup> et 12 cas chez les participantes du groupe placebo.

Des sous-analyses ultérieures ont été effectuées afin d'évaluer l'issue des grossesses chez les femmes qui seraient devenues enceintes dans les 30 jours ou plus de 30 jours après l'administration d'une dose de GARDASIL<sup>MC</sup> ou du placebo. En ce qui concerne les grossesses ayant commencé dans les 30 jours après la vaccination, on a observé 5 cas d'anomalies congénitales dans le groupe GARDASIL<sup>MC</sup>, comparativement à 0 dans le groupe placebo. Par contre, en ce qui a trait aux grossesses ayant commencé plus de 30 jours après la vaccination, 8 cas d'anomalies congénitales ont été rapportés dans le groupe GARDASIL<sup>MC</sup> contre 12 dans le groupe placebo. Les types d'anomalies rapportées (indépendamment du moment où a débuté la grossesse en fonction de la vaccination) correspondaient à ceux généralement observés dans les cas de grossesse chez des femmes de 16 à 26 ans.

**Femmes qui allaitent**

On ne sait pas si les antigènes contenus dans le vaccin ou les anticorps produits en réponse à la vaccination sont excrétés dans le lait maternel humain.

GARDASIL<sup>MC</sup> peut être administré aux femmes qui allaitent.

Au total, 995 femmes qui allaitaient leur enfant ont reçu GARDASIL<sup>MC</sup> (n = 500) ou un placebo (n = 495) au cours de la période de vaccination des études cliniques. Dans ces études, les taux d'effets indésirables chez les mères et les nourrissons allaités ont été comparables dans les deux groupes (vaccin et placebo). De plus, l'immunogénicité du vaccin a été comparable chez les femmes qui allaitaient et chez celles qui n'allaitaient pas leur enfant durant la période de vaccination.

Les titres géométriques moyens (TGM) chez les femmes qui allaitaient étaient de 595,9 (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 522,5 à 679,5) pour les anticorps anti-VPH-6, de 864,3 (IC à 95 % : 754,0 à 990,8) pour les anticorps anti-VPH-11, de 3 056,9 (IC à 95 % : 2 594,4 à 3 601,8) pour les anticorps anti-VPH-16 et de 527,2 (IC à 95 % : 450,9 à 616,5) pour les anticorps anti-VPH-18. Les TGM chez les femmes qui n'ont pas allaité au cours de la période de vaccination étaient de 540,1 (IC à 95 % : 523,5 à 557,2) pour les anticorps anti-VPH-6, de 746,3 (IC à 95 % : 720,4 à 773,3) pour les anticorps anti-VPH-11, de 2 290,8 (IC à 95 % : 2 180,7 à 2 406,3) pour les anticorps anti-VPH-16 et de 456,0 (IC à 95 % : 428,4 à 474,3) pour les anticorps anti-VPH-18.

Dans l'ensemble, on a rapporté un effet indésirable grave chez 17 et 9 nourrissons nés des participantes qui avaient reçu GARDASIL<sup>MC</sup> ou le placebo, respectivement (soit 3,4 % et 1,8 % des participantes qui avaient allaité leur enfant pendant la période où elles avaient reçu GARDASIL<sup>MC</sup> ou le placebo, respectivement). Aucun de ces effets n'a été considéré par l'investigateur comme étant relié au vaccin.

Dans les études cliniques, un nombre plus élevé de nourrissons allaités (n = 6) dont la mère avait reçu GARDASIL<sup>MC</sup> ont présenté une maladie respiratoire aiguë dans les 30 jours suivant l'administration du vaccin comparativement aux nourrissons (n = 2) dont la mère avait reçu le placebo. Dans ces études, les taux d'autres effets indésirables observés chez la mère et le nourrisson allaité ont été comparables dans les deux groupes.

**Enfants (< 9 ans)**

L'innocuité et l'efficacité de GARDASIL<sup>MC</sup> n'ont pas été évaluées chez les enfants de moins de 9 ans.

**Personnes âgées (> 65 ans)**

L'innocuité et l'efficacité de GARDASIL<sup>MC</sup> n'ont pas été évaluées chez les adultes de plus de 26 ans.

**EFFETS INDÉSIRABLES**

**Aperçu des effets indésirables du médicament**

Dans les études cliniques, GARDASIL<sup>MC</sup> a été généralement bien toléré comparativement au placebo (avec ou sans aluminium).

**Effets indésirables rapportés dans les études cliniques**

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables liés au médicament et leurs taux approximatifs.

Dans 5 études cliniques (4 contrôlées par placebo), les sujets ont reçu GARDASIL<sup>MC</sup> ou un placebo le jour de leur admission à l'étude et environ 2 et 6 mois plus tard. Ces études ont démontré que GARDASIL<sup>MC</sup> a un profil d'innocuité favorable comparativement au placebo (avec ou sans aluminium). Peu de sujets (0,2 %) ont dû abandonner l'étude en raison d'effets indésirables. Dans toutes les études cliniques, sauf une, l'innocuité a été évaluée par une méthode de suivi au moyen d'un carnet de vaccination pendant 14 jours après chaque injection de GARDASIL<sup>MC</sup> ou du placebo. Au total, 6 160 sujets vaccinés au moyen de GARDASIL<sup>MC</sup> (5 088 filles et jeunes femmes de 9 à 26 ans et 1 071 garçons de 9 à 15 ans au moment de l'admission à l'étude) et 4 064 participants ayant reçu le placebo ont fait l'objet de suivi au moyen du carnet de vaccination.

Les tableaux 1 et 2 présentent les effets indésirables reliés au vaccin dans les cohortes de sujets masculins ou féminins, ou les deux, observés chez les sujets du groupe GARDASIL<sup>MC</sup> à une fréquence d'au moins 1,0 % et supérieure à celle notée dans le groupe placebo.

**Tableau 2 – Effets indésirables généraux reliés au vaccin\***

Effet indésirable (1 à 15 jours après la vaccination)	GARDASIL <sup>MC</sup>		Placebo**	
	Sujets féminins (N = 5 088) %	Sujets masculins (N = 1 072) %	Sujets féminins (N = 3 790) %	Sujets masculins (N = 274) %
Fièvre	10,3	9,0	8,6	5,6
Nausées	4,2	1,0	4,1	1,5
Étourdissements	2,8	1,0	2,6	1,1
Diarrhée	1,2	1,2	1,5	0,7

\* Effets indésirables reliés au vaccin dans les cohortes de sujets masculins ou féminins, ou les deux, observés chez les sujets du groupe GARDASIL<sup>MC</sup> à une fréquence d'au moins 1,0 % et supérieure à celle notée chez les sujets du groupe placebo.  
\*\* Placebo avec ou sans aluminium

Dans l'ensemble, 94,4 % des sujets vaccinés au moyen de GARDASIL<sup>MC</sup> ont considéré les effets indésirables au point d'injection comme légers ou modérés.

Par ailleurs, un bronchospasme a été rapporté, quoique très rarement, comme un effet indésirable grave.

**Effets indésirables généraux courants toutes causes confondues**

Le tableau 3 présente les effets indésirables généraux toutes causes confondues observés chez des sujets féminins et masculins à une fréquence ≥ 1 % et dont l'incidence dans le groupe vaccin était supérieure ou égale à celle dans le groupe placebo.

**Tableau 3 – Effets indésirables généraux courants toutes causes confondues**

Effet indésirable (1 à 15 jours après la vaccination)	GARDASIL <sup>MC</sup>		Placebo*	
	Sujets féminins (N = 5 088) %	Sujets masculins (N = 1 072) %	Sujets féminins (N = 3 790) %	Sujets masculins (N = 274) %
Céphalées	28,2	17,9	28,4	15,6
Fièvre	13,0	12,1	11,2	7,4
Nausées	6,7	3,0	6,6	2,6
Nasopharyngite	6,4	3,2	6,4	3,0
Douleur pharyngolaryngée	4,4	4,4	4,8	3,7
Étourdissements	4,0	1,5	3,7	1,1
Diarrhée	3,6	4,0	3,5	4,5
Vomissements	2,4	2,4	1,9	4,8
Myalgie	2,0	2,0	2,0	1,9
Toux	2,0	1,4	1,5	3,0
Douleur abdominale	2,8	1,6	3,0	1,5
Mal de dent	1,5	0,4	1,4	0,0
Infection des voies respiratoires supérieures	1,5	1,7	1,5	0,7
Grippe	3,5	1,4	4,1	0,7
Malaise	1,4	0,6	1,2	0,4
Arthralgie	1,2	1,1	0,9	1,5
Insomnie	1,2	0,1	0,9	0,0
Congestion nasale	1,1	1,3	0,9	1,5

\* Placebo avec ou sans aluminium

## Effets indésirables graves

En tout, on a rapporté un effet indésirable grave, 1 à 15 jours après une visite en vue de la vaccination, chez 102 des 21 464 sujets (filles et femmes de 9 à 26 ans et garçons de 9 à 15 ans) qui avaient reçu GARDASIL<sup>MC</sup> ou un placebo dans le cadre des études cliniques avec GARDASIL<sup>MC</sup>. Les effets indésirables graves les plus souvent rapportés avec GARDASIL<sup>MC</sup> comparativement au placebo et indépendamment du lien de causalité ont été les suivants :

### Céphalées

(0,03 % pour GARDASIL<sup>MC</sup> vs 0,02 % pour le placebo),

### Gastro-entérite

(0,03 % pour GARDASIL<sup>MC</sup> vs 0,01 % pour le placebo),

### Appendicite

(0,02 % pour GARDASIL<sup>MC</sup> vs 0,01 % pour le placebo),

### Syndrôme inflammatoire pelvien

(0,02 % pour GARDASIL<sup>MC</sup> vs 0,01 % pour le placebo).

On a rapporté un cas de bronchospasme et 2 cas d'asthme à titre d'effet indésirable grave survenu 1 à 15 jours après une visite en vue de la vaccination.

## Décès

Au cours des études cliniques, on a rapporté 17 décès chez 21 464 sujets masculins et féminins. Les cas signalés concordent avec les situations prévues dans une population d'adolescents et d'adultes en bonne santé. La cause la plus fréquente de décès était les accidents de la route (4 sujets ayant reçu GARDASIL<sup>MC</sup> et 3 le placebo), suivis des surdoses/suicides (1 sujet ayant reçu GARDASIL<sup>MC</sup> et 2 le placebo) et des embolies pulmonaires/thromboses veineuses profondes (1 sujet ayant reçu GARDASIL<sup>MC</sup> et 1 le placebo). De plus, on a signalé 2 cas de septicémie, 1 cas de cancer du pancréas et 1 cas d'arythmie dans le groupe GARDASIL<sup>MC</sup> et 1 cas d'asphyxie dans le groupe placebo.

## Troubles auto-immuns généraux

Dans les études cliniques, des sujets ont fait l'objet d'une surveillance en vue de détecter de nouvelles maladies survenues au cours d'une période de suivi pouvant atteindre 4 ans. Le tableau 4 présente le nombre de sujets vaccinés au moyen de GARDASIL<sup>MC</sup> et celui des participants ayant reçu le placebo qui ont présenté une nouvelle maladie pouvant révéler un trouble immunitaire.

Tableau 4 – Sommaire - Sujets qui ont rapporté une nouvelle maladie pouvant révéler un trouble auto-immun général après l'admission dans les études cliniques avec GARDASIL<sup>MC</sup>

Trouble auto-immun potentiel	GARDASIL <sup>MC</sup> (N = 11 813)	Placebo (N = 9 701)
<b>Spécifique</b>	<b>3 (0,025 %)</b>	<b>1 (0,010 %)</b>
Arthrite juvénile	1	0
Polyarthrite rhumatoïde	2	0
Lupus érythémateux disséminé	0	1
<b>Autres</b>	<b>6 (0,051 %)</b>	<b>2 (0,021 %)</b>
Arthrite	5	2
Arthrite réactionnelle	1	0

N = Nombre de sujets admis

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Interactions médicament-médicament

#### Utilisation avec d'autres vaccins

Les résultats des études cliniques indiquent que GARDASIL<sup>MC</sup> peut être administré de façon concomitante (à des points d'injections différents) avec le vaccin contre l'hépatite B (recombinant).

L'innocuité de GARDASIL<sup>MC</sup> administré de façon concomitante avec le vaccin contre l'hépatite B (recombinant) a été évaluée dans une étude contrôlée par placebo. La fréquence des effets indésirables observés a été similaire lors de l'administration concomitante et lors de l'administration de GARDASIL<sup>MC</sup> seul.

#### Utilisation avec des médicaments d'usage courant

Les études cliniques au cours desquelles 11,9 %, 9,5 %, 6,9 % et 4,3 % des sujets ont pris des analgésiques, des anti-inflammatoires, des antibiotiques et des préparations vitaminiques, respectivement, ont montré que l'efficacité, l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin n'ont pas été affectées par la prise de ces médicaments.

#### Utilisation avec des contraceptifs hormonaux

Dans les études cliniques, 57,5 % des participantes (âgées de 16 à 26 ans) qui ont reçu GARDASIL<sup>MC</sup> prenaient des contraceptifs hormonaux. L'utilisation de contraceptifs hormonaux n'a pas semblé affecter la réponse immunitaire à GARDASIL<sup>MC</sup>.

#### Utilisation avec des corticostéroïdes

Dans les études cliniques, 1,7 % (n = 158), 0,6 % (n = 56) et 1,0 % (n = 89) des sujets ont reçu des immunosuppresseurs en inhalation, par voie topique ou par voie parentérale, respectivement, à un moment proche de l'administration de la dose de GARDASIL<sup>MC</sup>. Ces médicaments n'ont pas semblé affecter la réponse immunitaire à GARDASIL<sup>MC</sup>. Dans les études cliniques, très peu de sujets ont pris des corticostéroïdes et on a présumé que le degré d'immunosuppression était faible.

#### Utilisation avec des immunosuppresseurs à action générale

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'utilisation concomitante d'immunosuppresseurs puissants et de GARDASIL<sup>MC</sup>. Les sujets recevant des immunosuppresseurs (doses ayant une action générale de corticostéroïdes, antimétabolites, agents alkylants ou agents cytotoxiques) peuvent ne pas présenter une réponse optimale à l'immunisation active (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

#### Interactions médicament-aliment

Les interactions entre les aliments et le vaccin n'ont pas été établies.

#### Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions entre les herbes médicinales et le vaccin n'ont pas été établies.

#### Effets du médicament sur les constantes biologiques

Les effets du vaccin sur les constantes biologiques n'ont pas été établis. Il n'existe pas de preuves issues de la banque de données des études cliniques montrant que l'administration de GARDASIL<sup>MC</sup> a influé sur les résultats du test Pap ou de certains tests commercialisés pour le dépistage du VPH.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### Dose recommandée et réglage de la posologie

GARDASIL<sup>MC</sup> doit être administré par voie intramusculaire en trois doses séparées de 0,5 mL selon le calendrier de vaccination suivant :

Première dose : à la date choisie

Deuxième dose : 2 mois après la première dose

Troisième dose : 6 mois après la première dose

Il faut encourager les sujets à respecter le calendrier de vaccination de trois doses administrées aux mois 0, 2 et 6. Si on ne peut pas respecter le calendrier de vaccination indiqué, il est recommandé d'administrer la deuxième dose au moins 1 mois après la première dose, et la troisième au moins 3 mois après la deuxième dose. Les trois doses doivent être administrées dans une période de 1 an.

### Administration

GARDASIL<sup>MC</sup> doit être administré par voie intramusculaire dans la région deltoïde de la partie supérieure du bras ou dans la région antrolatérale supérieure de la cuisse.

GARDASIL<sup>MC</sup> ne doit pas être injecté par voie intravasculaire. Les voies d'administration sous-cutanée et intradermique n'ont pas été évaluées et ne sont pas recommandées.

La seringue déjà remplie est destinée à un usage unique seulement et doit servir à l'immunisation d'un seul sujet. Dans les cas du flacon à dose unique, on doit utiliser une seringue et une aiguille stériles différentes pour chaque sujet.

Le vaccin doit être utilisé tel qu'il est fourni; aucune dilution ou reconstitution ne sont nécessaires. Il faut administrer la dose totale recommandée.

**Bien agiter avant usage.** Une agitation juste avant l'administration est nécessaire pour maintenir le vaccin en suspension homogène.

Après agitation, la suspension homogène de GARDASIL<sup>MC</sup> se présente sous forme d'un liquide blanc ayant un aspect brouillé. Avant l'utilisation, les produits administrés par voie parentérale doivent être examinés visuellement pour détecter une décoloration et la présence de particules étrangères. Jeter tout produit présentant une décoloration ou des particules étrangères.

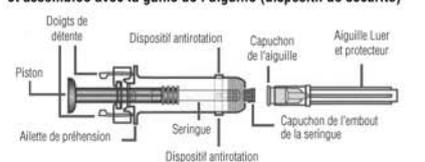
### Utilisation du flacon à dose unique

Retirer 0,5 mL de vaccin du flacon à dose unique en utilisant une aiguille et une seringue stériles sans agent de conservation, antiseptique ou détergent. Une fois que l'aiguille a pénétré dans le flacon à dose unique, le vaccin doit être retiré et utilisé rapidement; jeter le flacon.

### Utilisation de la seringue déjà remplie

Injecter tout le contenu de la seringue.

### Directives d'utilisation de la seringue à dose unique déjà remplie et assemblée avec la gaine de l'aiguille (dispositif de sécurité)



À NOTER : Veuillez utiliser l'aiguille fournie avec la seringue pour l'administration du vaccin. Si vous utilisez une autre aiguille, fixez-la à la seringue de façon sécuritaire et choisissez une aiguille de 1 pouce ou moins pour assurer le bon fonctionnement de la gaine de l'aiguille. Les deux étiquettes détachables fournies avec la seringue peuvent être retirées lorsque l'aiguille est insérée complètement dans la gaine de l'aiguille.

À chacune des étapes suivantes, évitez tout contact avec les doigts de détente pour ne pas activer le dispositif de sécurité prématurément.

**Bien agiter avant usage.** Une agitation juste avant l'administration est nécessaire pour maintenir le vaccin en suspension homogène.

**Enlever le capuchon de l'embout de la seringue et le capuchon de l'aiguille. Fixez l'aiguille Luer à la seringue** en pressant les deux dispositifs antirotation pour bien tenir la seringue et y relier l'aiguille Luer en tournant celle-ci dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit fixée à la seringue. **Retirez le protecteur de l'aiguille. Injectez** le vaccin conformément au protocole décrit dans la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION. Pousser le piston et placez deux autres doigts sur les ailettes de préhension jusqu'à ce que tout le contenu de la seringue soit administré. La gaine de l'aiguille sera activée pour couvrir et protéger l'aiguille SEULEMENT lorsque TOUTE la dose aura été administrée. Tout en maintenant le piston enfoncé, retirez l'aiguille du site d'injection de la personne vaccinée. Cessez lentement d'appuyer sur le piston et laissez la seringue remonter jusqu'à ce que l'aiguille soit entièrement entourée de la gaine. Pour consigner les renseignements concernant la vaccination, lirez doucement sur les étiquettes détachables pour les enlever. **Jeter le matériel dans un contenant approuvé pour l'élimination des objets pointus.**

## SURDOSAGE

Il existe quelques rapports d'administration de doses plus élevées que la dose recommandée de GARDASIL<sup>MC</sup>.

En règle générale, le profil des effets indésirables rapportés dans les cas de surdosage a été comparable à celui de la dose unique recommandée de GARDASIL<sup>MC</sup>.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Fardeau de la maladie

Le cancer du col de l'utérus est causé par une infection par le virus du papillome humain (VPH) de différents types<sup>1,2,3,4,5</sup>. Le VPH cause le développement du cancer spinocellulaire du col de l'utérus (et de ses lésions histologiques précurseurs, soit les CIN 1 [néoplasies intraépithéliales cervicales de grade 1] ou dysplasies de bas grade) et les CIN 2/3 ou dysplasies de grade modéré ou de haut grade) et de l'adénocarcinome du col de l'utérus (et de sa lésion précurseur, soit l'adénocarcinome *in situ* [AIS]). Le VPH cause aussi environ 35 % à 50 % des cancers de la vulve et du vagin. Les néoplasies intraépithéliales vulvaires (VIN) des grades 2/3 et les néoplasies intraépithéliales vaginales (VaIN) des grades 2/3 sont les lésions précurseurs immédiates de ces cancers<sup>6,7,8</sup>.

L'infection par le VPH est très fréquente<sup>9</sup>. On estime que 75 % des Canadiens ayant une vie sexuelle active contracteront au moins une infection par le VPH au cours de leur vie<sup>10</sup>, la prévalence la plus élevée étant observée chez les jeunes femmes de 20 à 24 ans<sup>11,12</sup>.

La prévention du cancer du col de l'utérus repose principalement sur le dépistage systématique et l'intervention précoce. Cette stratégie a permis de réduire les taux de cancer du col de l'utérus d'environ 75 % chez les femmes qui adhèrent à un tel programme grâce à la surveillance et à l'exérèse des lésions dysplasiques précancéreuses<sup>12,13,14</sup>. En 2001, plus de 1 350 Canadiennes ont reçu un diagnostic de cancer du col de l'utérus et 400 femmes en sont décédées<sup>15</sup>. Au Canada, le cancer du col de l'utérus vient au deuxième rang, après le cancer du sein, parmi les cancers les plus fréquents chez les femmes de 20 à 44 ans<sup>16</sup>.

<sup>1</sup>UltraSafe Passive® est une marque déposée de Safety Syringes, Inc.

Le VPH cause aussi la formation de verrues génitales (condylomes acuminés) qui sont des excroissances apparaissant sur les muqueuses cervicovaginales et vulvaires ainsi que les organes génitaux externes, et qui évoluent rarement vers un cancer. On a estimé que le risque à vie de développer des verrues génitales dépasse 10 %<sup>17,18</sup>. Les types 6, 11, 16 et 18 sont des types de VPH répandus.

Les VPH des types 16 et 18 causent :

- environ 70 % des cas de cancer du col de l'utérus, d'AIS, de CIN 3, de VIN 2/3 et de VaIN 2/3; et
- environ 50 % des cas de CIN 2.

Les VPH des types 6, 11, 16 et 18 causent :

- environ 35 % à 50 % des cas de CIN 1, de VIN 1 et de VaIN 1; et
- environ 90 % des cas de verrues génitales<sup>2,19,20,21,22</sup>.

### Mode d'action

GARDASIL<sup>MC</sup> renferme des PPV de la protéine L1 ressemblant aux protéines du virion de type sauvage. Comme ces pseudoparticules virales ne contiennent pas d'ADN viral, elles ne peuvent ni infecter les cellules ni se reproduire.

Le VPH infecte seulement les humains, mais des études chez des animaux avec des virus du papillome animal analogues laissent présumer que l'efficacité des vaccins contenant des PPV de la protéine L1 est attribuable à l'élaboration de réponses immunitaires humorales.

Dans les études précliniques, la stimulation de la production d'anticorps contre le virus du papillome au moyen de vaccins contenant des PPV de la protéine L1 a conféré une protection contre l'infection. L'administration de sérum d'animaux vaccinés à des animaux non vaccinés a entraîné un transfert de la protection contre le VPH chez ces animaux non vaccinés. Les données laissent présumer que l'efficacité des vaccins contenant des PPV de la protéine L1 est attribuable à l'élaboration de réponses immunitaires humorales<sup>23,24,25</sup>.

## ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Entreposer le vaccin au réfrigérateur à une température se situant entre 2 °C et 8 °C. Ne pas congeler. Craint la lumière.

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

### Flacons

GARDASIL<sup>MC</sup> est offert en boîte de :

- un flacon à dose unique de 0,5 mL.

### Seringues

GARDASIL<sup>MC</sup> est offert en boîte de :

- une seringue Luer Lock à dose unique de 0,5 mL, déjà remplie et assemblée avec un dispositif d'administration UltraSafe Passive®; une ou deux aiguilles sont aussi fournies séparément dans l'emballage.

## COMPOSITION

### Ingrédients actifs

GARDASIL<sup>MC</sup> est une préparation stérile en vue d'une administration intramusculaire. Chaque dose de 0,5 mL renferme environ 20 µg de la protéine L1 du VPH-6, 40 µg de la protéine L1 du VPH-11, 40 µg de la protéine L1 du VPH-16 et 20 µg de la protéine L1 du VPH-18.

### Ingrédients inactifs

Chaque dose de 0,5 mL du vaccin renferme environ 225 µg d'aluminium (sous forme de sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe sous adjuvant), 9,56 mg de chlorure de sodium, 0,78 mg de L-histidine, 50 µg de polysorbate 80, 35 µg de borate de sodium et de l'eau pour injection. Le vaccin ne contient ni conservateur ni antibiotique.

## CONDITIONNEMENT

Les flacons et les seringues déjà remplies ne contiennent pas de latex.

## RÉFÉRENCES

1. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos M, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-19.
2. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348(6):518-527.
3. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244-65.
4. Franco EL, Harper DM. Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control. *Vaccine* 2005;23:2388-94.
5. IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Human Papillomaviruses, 2005;90.
6. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2005.
7. Jaura E. Epidemiology, diagnosis, and treatment of Vulvar Intraepithelial Neoplasia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:39-43.
8. Dodge JA, Elttabakh GH, Mount SL, Walker RP, Morgan A. Clinical features and risk of recurrence among patients with Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *Gynecol Oncol* 2001;83:363-369.
9. Koutsky LA. Epidemiology of genital HPV infection. *Am J Med* 1997;102:3-8.
10. Health Canada. It's Your Health: Human Papillomavirus (HPV), September 2004.
11. Sellers JW, Mahony JB, Kaczorowski J, Lytwyn A, Bangura H, Chong S, et al. Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada. *CMAJ* 2000;163(5):503-8.
12. Health Canada. Cervical Cancer Screening in Canada: 1998 Surveillance Report.
13. Duarte-Franco E and Franco E. L. Women's Health Surveillance Report: Cancer of the Uterine Cervix, 2003.
14. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki AB, Smith RA, Eyre HJ, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin* 2002;52:342-362.
15. Canadian Cancer Society. Canadian Cancer Statistics 2005.
16. Marrett LD. Cancer incidence in young adults in Canada: Preliminary results of a cancer surveillance project. *Chronic Dis Can* 2002;23(2):58-64.
17. Munk C, Svare EI, Poll P, Bock JE, Kjaer S. History of genital warts in 10,838 women 20 to 29 years of age from the general population: risk factors and association with Papanicolaou smear history. *Sex Transm Dis* 1997;24(10):567-572.
18. PHLS Communicable Disease Surveillance Centre. Sexually transmitted infections quarterly report: anogenital warts and HSV infection in England and Wales. *CDR Weekly* 2001;11(35).
19. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Munoz M. Franceschi. Human Papillomavirus Types in Cervical Cancer Worldwide: A Meta-analysis. *Br J Cancer* 2003 (88):63-73.

20. von Krogh G, Lacey CJN, Gross G, Barrasso R, Schneider A. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts: Sex Transm Int 2000;(76):162-168.

21. Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM, Shera KA, Carter JJ, McKnight B, et al. A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. Gynecol Pathol 2002;84:263-270.

22. Bernard HU, Bosch FX, Campo MS, Cuzick J, Gissmann L, Koutsky LA, et al. Studies of cancer in humans. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 1995:87-130.

23. Jansen KU, Rosolowsky M, Schultz LD, Markus HZ, Cook JC, Donnelly JJ, et al. Vaccination with yeast-expressed cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) virus-like particles protects rabbits from CRPV-induced papilloma formation. Vaccine 1995;13(16):1509-1514.

24. Suzich JA, Ghim SJ, Palmer-Hill FJ, White WI, Tamura JK, Bell JA, et al. Systemic immunization with papillomavirus L1 protein completely prevents the development of viral mucosal papillomas. Proc Natl Acad Sci U S A 1995;92:11553-11557.

25. Lowe RS, Brown DR, Bryan JT, Cook JC, George HA, Hofmann KJ, et al. Human papillomavirus type 11 (HPV-11) neutralizing antibodies in the serum and genital mucosal secretions of African green monkeys immunized with HPV-11 virus-like particles expressed in yeast. J Infect Dis 1997;176:1141-1145.

26. Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, Heintz APM, et al. Carcinoma of the cervix uteri. Int J of Gynecol and Obstet 2003;83(Suppl 1):41-78.

27. Sellors JW, Karwalajtys TL, Kaczorowski J, et al. Incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women. CMAJ 2003;169(4):421-5.

28. Public Health Agency of Canada. What Everyone Should Know About Human Papillomavirus (HPV): Questions And Answers. Accessible online. Dec 1, 2005.

(1055-a,11,06)  
84140251A, 84140251B, 84140251C, 84140251D, 84140331, 84140360

Membre



MONOGRAPHIE DU PRODUIT AU  
[www.merckfrosst.com](http://www.merckfrosst.com)

OU SUR DEMANDE AU 1-800-567-2594



Découvrir toujours plus.  
Vivre toujours mieux.

MERCK FROSST CANADA LTÉE  
C.P. 1005, POINTE-CLAIRE  
DORVAL (QUÉBEC) H9R 4P8

## Répertoire des annonceurs

LE GROUPE JEAN COUTU <a href="http://www.jeancoutu.com">www.jeancoutu.com</a> .....	1
SANOFI AVENTIS <a href="http://www.sanofi-aventis.ca">www.sanofi-aventis.ca</a>	
ALTACE <sup>MC</sup> .....	2 / 43-44-45-46-47-48
TAXOTERE <sup>MC</sup> .....	9-13 / 49-50-51-52
GENZYME CANADA INC. <a href="http://www.genzyme.com">www.genzyme.com</a>	
THYROGEN <sup>MC</sup> .....	17 / 53-54-55
SOCIÉTÉ CANADIENNE DU CANCER <a href="http://www.cancer.ca">www.cancer.ca</a> .....	30-31
DALE PARIZEAU LM <a href="http://www.dplm.com/fmoq">www.dplm.com/fmoq</a> .....	33
OPTIMUM GESTION DE PLACEMENTS INC. <a href="http://www.optimumgestion.com">www.optimumgestion.com</a> .....	36
PASSEPORT SANTE.NET <a href="http://www.passeportsante.net">www.passeportsante.net</a> .....	59
MERCK FROSST <a href="http://www.merckfrosst.ca">www.merckfrosst.ca</a>	
GARDASIL <sup>MC</sup> .....	60

### LE PATIENT ACCEPTE LES PETITES ANNONCES

#### Information :

Ronald Lapierre  
(514) 331-0661  
multiconcept@sympatico.ca

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

# LE PATIENT

LE SEUL MAGAZINE DU MÉDECIN ET DU PHARMACIEN

À NE PAS MANQUER  
DANS LE PROCHAIN  
NUMÉRO :

**UN DOSSIER COMPLET  
SUR LE DIABÈTE**



# CLIQUEZ SANTÉ!



MAUX

SOLUTIONS

NUTRITION

THÉRAPIES

ACTUALITÉS

COMMUNAUTÉ



# PASSEPORTSANTÉ.NET

Un site sans but lucratif validé par des spécialistes de la santé. Soutenu à 100 % par la Fondation Lucie et André Chagnon.

# Voici GARDASIL<sup>MC</sup>



Le seul et unique vaccin quadrivalent qui contribue à protéger contre l'infection par les virus du papillome humain des types 6, 11, 16 et 18 et des maladies qu'ils causent :

- ▶ CANCER DU COL DE L'UTÉRUS
- ▶ DYSPLASIES CERVICALES
- ▶ CANCERS DE LA VULVE/DU VAGIN
- ▶ VERRUES GÉNITALES

GARDASIL<sup>MC</sup> s'est révélé **efficace à 100 %** en contribuant à protéger les jeunes femmes contre les CIN 2/3 ou les AIS (cancer du col de l'utérus) et les VIN 2/3 ou les VaIN 2/3 (cancers de la vulve/du vagin) reliés aux VPH des types 16 ou 18, selon les résultats regroupés d'analyses internationales auxquelles ont participé 20 541 patientes<sup>1,2,\*,\*\*,\*\*,\*</sup>.

- CIN 2/3 ou AIS : 0 cas/8 487 pour GARDASIL<sup>MC</sup> vs 53 cas/8 460 pour le placebo; IC à 95 % : 92,9-100,0

- VIN 2/3 ou VaIN 2/3 : 0 cas/7 769 pour GARDASIL<sup>MC</sup> vs 10 cas/7 741 pour le placebo; IC à 95 % : 55,5-100,0

**Le moment est venu de vacciner les filles et les jeunes femmes de 9 à 26 ans<sup>3,t</sup>**

GARDASIL<sup>MC</sup> est un vaccin indiqué chez les filles et les femmes de 9 à 26 ans pour la prévention de l'infection par les virus du papillome humain (VPH) des types 6, 11, 16 et 18 et des maladies suivantes causées par les VPH de ces types : cancer du col de l'utérus, cancer de la vulve et cancer du vagin, verrues génitales, adénocarcinome *in situ* (AIS) du col de l'utérus, néoplasies intraépithéliales cervicales (CIN) des grades 1, 2 et 3, néoplasies intraépithéliales vulvaires (VIN) des grades 2 et 3 et néoplasies intraépithéliales vaginales (VaIN) des grades 2 et 3.

Dans les études cliniques auprès de sujets féminins ayant reçu GARDASIL<sup>MC</sup> (n = 5 088), un placebo contenant de l'aluminium (n = 3 470) ou un placebo à base de solution saline (n = 320), les effets indésirables au point d'injection reliés au vaccin les plus souvent rapportés dans les groupes, respectivement, ont été les suivants : douleur (83,9 %, 75,4 % et 48,6 %), œdème (25,4 %, 15,8 % et 7,3 %), érythème (24,6 %, 18,4 % et 12,1 %) et prurit (3,1 %, 2,8 % et 0,6 %). L'effet indésirable général relié au vaccin le plus souvent rapporté chez les sujets féminins a été la fièvre : 10,3 % pour GARDASIL<sup>MC</sup> (n = 5 088) vs 8,6 % pour les placebos avec ou sans aluminium (n = 3 790).

Ce vaccin n'est pas conçu pour le traitement des verrues génitales évolutives, des cancers du col de l'utérus, de la vulve ou du vagin, des CIN, des VIN ou des VaIN. Ce vaccin ne protégera pas contre des maladies qui ne sont pas causées par le VPH. Les femmes ne devraient pas devenir enceintes pendant la période de vaccination au moyen de GARDASIL<sup>MC</sup>.

Comme pour tout vaccin, il se peut que la vaccination au moyen de GARDASIL<sup>MC</sup> ne confère pas une protection chez toutes les personnes vaccinées.

IC = intervalle de confiance; CIN = néoplasie intraépithéliale cervicale; AIS = adénocarcinome *in situ* du col de l'utérus; VIN = néoplasie intraépithéliale vulvaire; VaIN = néoplasie intraépithéliale vaginale.

\* Quatre études cliniques contrôlées par placebo, menées à double insu et avec répartition au hasard visaient à évaluer 20 541 femmes de 16 à 26 ans ayant eu à ce jour ≤ 5 et ≤ 4 partenaires sexuels dans 1 et 3 études, respectivement. Au moment de l'admission à l'étude, 73 % des participantes ne présentaient aucune preuve d'infection antérieure ou en cours par les VPH des 4 types contenus dans le vaccin (résultats négatifs à la méthode PCR et au test sérologique). Les femmes qui avaient été exposées aux

VPH des types 6, 11, 16 ou 18 avant l'étude étaient admissibles. Les sujets ont reçu le vaccin ou le placebo le jour de l'admission à l'étude, puis aux mois 2 et 6. Les analyses principales d'efficacité regroupaient les participantes qui avaient reçu les 3 doses du vaccin dans l'année qui a suivi leur admission à l'étude, qui n'avaient pas dérogé de façon majeure au protocole d'étude et qui ne présentaient aucune preuve d'infection antérieure ou en cours par les VPH des types concernés (types 6, 11, 16 et 18) avant de recevoir la première dose et jusqu'à 1 mois après la troisième dose (mois 7) (population évaluable selon le protocole pour le paramètre « efficacité »). L'efficacité de GARDASIL<sup>MC</sup> a été évaluée après la visite du mois 7. **Analyses regroupées :** Les données sur l'efficacité de GARDASIL<sup>MC</sup> sont issues d'analyses regroupées de plusieurs études : 1) Quatre études ont évalué le paramètre principal « CIN 2/3 ou AIS reliés aux VPH des types 16 ou 18 » chez les participantes qui ne présentaient aucune preuve d'infection antérieure ou en cours par les VPH des types 16 ou 18 et qui n'ont pas été infectées pendant toute la période de vaccination; 2) Trois études ont évalué le paramètre « VIN 1, VIN 2/3, VaIN 1 ou VaIN 2/3 reliés aux VPH des types 16 ou 18 » chez les participantes qui ne présentaient aucune preuve d'infection antérieure ou en cours par les VPH des types 16 ou 18 et qui n'ont pas été infectées pendant toute la période de vaccination; 3) Trois études ont évalué les paramètres « CIN (CIN 1, CIN 2/3) ou AIS reliés aux VPH des types 6, 11, 16, 18 » et « verrues génitales reliées aux VPH des types 6, 11, 16 ou 18 », chez les participantes qui ne présentaient aucune preuve d'infection antérieure ou en cours par les VPH des types 6, 11, 16 ou 18 et qui n'ont pas été infectées pendant toute la période de vaccination.

\*\* Les VPH des types 16 et 18 causent environ 70 % des cas de cancer du col de l'utérus, d'AIS, de CIN 3, de VIN 2/3, et de VaIN 2/3. Les CIN 2/3 et les AIS sont des lésions précurseurs immédiates et nécessaires du carcinome spinocellulaire invasif du col de l'utérus et de l'adénocarcinome invasif du col de l'utérus, respectivement. Les VIN 2/3 et les VaIN 2/3 sont des lésions précurseurs immédiates des cancers de la vulve et du vagin reliés au VPH, respectivement.

\*\*\* GARDASIL<sup>MC</sup> a été conçu pour prévenir le cancer du col de l'utérus, les dysplasies cervicales, les dysplasies vulvaires ou vaginales, ou les verrues génitales reliés aux VPH des types 6, 11, 16 et/ou 18.

† L'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) du CDC (Centers for Disease Control and Prevention) recommande l'administration systématique du vaccin contre le VPH chez les filles de 11 et 12 ans et permet la vaccination chez les filles à partir de l'âge de 9 ans ainsi que chez les adolescentes et les femmes de 13 à 26 ans<sup>1</sup>.

**Références** 1. Données consignées aux dossiers de Merck Frost Canada Ltée, monographie de GARDASIL<sup>MC</sup>, juillet 2006. 2. Données consignées aux dossiers de Merck Frost Canada Ltée, « Clinical overview », le 21 novembre 2005. 3. Centers for Disease Control and Prevention, « CDC's advisory committee recommends human papillomavirus vaccination », communiqué de presse, juin 2006, [En ligne], [http://www.cdc.gov/od/oc/media/pressrel/r060629.htm].

**CONSULTEZ LES RENSEIGNEMENTS D'ORDONNANCE CI-JOINTS POUR CONNAÎTRE LES INDICATIONS, LES CONTRE-INDICATIONS, LES MISES EN GARDE, LES PRÉCAUTIONS ET LES RENSEIGNEMENTS POSOLOGIQUES.**

<sup>MC</sup> Marque de commerce de Merck & Co., Inc., utilisée sous licence.



Découvrir toujours plus.  
Vivre toujours mieux.

Merck Frost Canada Ltée, Kirkland, Québec



[vaccin recombinant quadrivalent contre  
le virus du papillome humain (types 6, 11, 16 et 18)]