

LE PATIENT

LE SEUL MAGAZINE DU MÉDECIN ET DU PHARMACIEN

LA MALADIE D'ALZHEIMER

- DIAGNOSTIC
- ÉVOLUTION
- TRAITEMENT

RENCONTRE GYSLAINE DESROSIERS

PRÉSIDENTE DE L'ORDRE DES
INFIRMIÈRES ET INFIRMIERS
DU QUÉBEC

POINT DE VUE LE PRIVÉ PEUT-IL ÊTRE MIS À CONTRIBUTION ?

VOS ACTIFS EN PÉRIL ? COMMENT PARER À CETTE ÉVENTUALITÉ ?



Vol 1 no 4 Octobre 2007 Société canadienne des postes. Envoi de publications canadiennes, contrat de vente n°40011180



Vos patients ont-ils leur Carnet Santé ?

Le Carnet Santé PJC est un résumé du dossier pharmacologique de vos patients. Il facilite l'échange d'information entre le médecin et le pharmacien et permet de réduire les risques d'interactions médicamenteuses. Demandez à vos patients s'ils en ont un.

Les pharmaciens du réseau  **Jean Coutu**

Aidez-la à établir le contact^{1,2†‡}

OPTEZ POUR ARICEPT^{MD}

Maintenant
indiqué pour
l'alzheimer
sévère!

ARICEPT est indiqué
pour le traitement
symptomatique
de la démence
de type Alzheimer
d'intensité légère,
modérée et sévère.

ARICEPT ne modifie pas
l'évolution sous-jacente de la maladie.

Chez les patients atteints d'alzheimer d'intensité légère à modérée, voici les effets indésirables le plus souvent observés (chez au moins 5% des patients et à une fréquence 2 fois plus élevée que chez les témoins ayant reçu un placebo) lors du traitement par ARICEPT à 10 mg/j, après augmentation de la dose suivant les recommandations : nausées, diarrhée, insomnie, vomissements, crampes musculaires, fatigue et anorexie. Ces effets sont généralement légers et passagers, et se résorbent graduellement durant le traitement sans qu'on ait à régler la dose.

Chez les patients atteints d'alzheimer sévère, les effets indésirables le plus souvent observés étaient les vomissements, la diarrhée, les nausées et l'agressivité (observés chez au moins 5% des patients et à une fréquence 2 fois plus élevée que chez les témoins ayant reçu un placebo). En général, la majorité des effets indésirables ont été considérés comme étant d'intensité légère à modérée par les investigateurs.

† Dans le cadre d'une étude comparative avec placebo, d'une durée de 24 semaines, menée à double insu, 153 patients atteints d'alzheimer léger (MMSE entre 21 et 26) ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir soit ARICEPT à 5 mg/j durant les 6 premières semaines, après quoi la dose était portée à 10 mg/j (n=96), soit un placebo (n=57). Dans le groupe ARICEPT, 37% des patients ont vu leur score à l'ADAS-cog s'améliorer d'au moins 4 points et 10%, d'au moins 7 points, contre 16% et 7%, respectivement, dans le groupe placebo.

‡ Dans le cadre d'une étude multicentrique, comparative avec placebo, d'une durée de 24 semaines, menée à double insu, 473 (MMSE entre 10 et 26) patients ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir ARICEPT à 5 mg/j, ARICEPT à 10 mg/j ou un placebo. À la suite de cette phase à double insu de 24 semaines, tous les patients ont été soumis à un repos thérapeutique de 6 semaines avec prise d'un placebo en simple insu. On a observé une détérioration significativement moindre à l'échelle CIBIC-plus chez les patients qui avaient pris l'une ou l'autre dose d'ARICEPT que chez ceux ayant reçu le placebo (le score à l'échelle CIBIC-plus à la fin de l'étude s'établissait à 4,15 et à 4,07 chez les patients traités par ARICEPT à 5 mg et à 10 mg/j, respectivement, et à 4,51 chez les patients du groupe placebo [$p = 0,0047$ et $p < 0,0001$]).



ARICEPT^{MD}, Eisai Co. Ltd. / Pfizer Canada Inc., licencié
© 2007 Pfizer Canada Inc., Kirkland (Québec) H9J 2M5

Célébrons **10** Ans

Une fois par jour
Aricept^{MD}
chlorhydrate de donepétil en comprimés à 5 mg et à 10 mg

Premier traitement de l'alzheimer au Canada

i Voir le résumé des renseignements
posologiques à la page

Éditeur

Ronald Lapierre

Directrice de la publication

Dominique Raymond

Comité avisé

D' François Lamoureux, président
D' François Pierre Gladu
Diane Lamarre, pharmacienne
Pierre Lessard, pharmacien

Collaborateurs

Frédéric Calon, Pharm. Ph.D
Fadi Massoud, MD
D' Michel Dugas
Alain Robillard, MD
Brice Berdoug, Pharm.D
François-Pierre Gladu, MD
Serge Gauthier, MD
Jean Le Comte AVC, Pl.fin.

Journalistes / Chroniqueurs

Marie-Pierre Gazaille
Marie-Claude Roy

Correction-révision

Anik Messier

Direction artistique, infographie et impression

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

Développement des affaires

Normand Desjardins, vice-président

Publicité

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

Anne Lise Caron

Tél. : (514) 784-1594

Tél. : (514) 983-4394

caron_publicite@videotron.ca

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

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

Autres abonnés

Lapierre Marketing
132, de Larocque
Saint-Hilaire (Québec) J3H 4C6
1-800-561-2215
Lapiermarketing@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

Le privé peut-il être mis à contribution?



6 LES AVANCÉES MÉDICO-PHARMACOLOGIQUES

8 RENCONTRE AU SOMMET

Madame Gyslaine Desrosiers, présidente de l'Ordre des infirmières et infirmiers du Québec.



12 DIAGNOSTIC DE LA MALADIE D'ALZHEIMER



16 ÉVOLUTION DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

20 LE TRAITEMENT DE LA MALADIE D'ALZHEIMER



24 QUE NOUS RÉSERVE L'AVENIR DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE D'ALZHEIMER



28 SOINS PHARMACEUTIQUES DE LA MALADIE D'ALZHEIMER :

le meilleur est à venir



32 VOS ACTIFS EN PÉRIL ?

Comment parer à cette éventualité ?

34 SCANDINAVIE

MAJESTUEUSE NORDIQUE





François-Pierre Gladu,
MD, CMFC
Président de l'Association
des jeunes médecins
du Québec

LE PRIVÉ PEUT-IL ÊTRE MIS À CONTRIBUTION?



« Le Canada a choisi d'assurer collectivement et totalement le médico-hospitalier, soit l'essentiel ou les services qui influencent le pronostic vital. »

Les ténors du financement privé des services médicaux-hospitaliers font valoir que les dépenses publiques en santé sont hors de contrôle et que le vieillissement de la population, dont la proportion de plus de 65 ans doublera au cours des 40 prochaines années, rendra insoutenable le régime public gratuit et universel actuellement en place pour les services médico-hospitaliers. Soulignons d'abord que la cible de leur remède, les dépenses publiques pour les services médico-hospitaliers, sont stables depuis 30 ans tant en proportion du PIB que des dépenses provinciales. C'est tout le contraire des médicaments, dont les coûts croissent de 14 % annuellement et qui font justement l'objet d'une assurance privée obligatoire depuis dix ans. Celle-ci mime d'ailleurs le régime mixte à prédominance privée qui caractérisait le réseau de la santé des années '50 et qui a si clairement démontré son échec qu'il a donné lieu à la création du régime public universel par Tommy Douglas dans les années '60.

Ensuite, même si l'on regarde l'ensemble des dépenses en santé, on remarque qu'elles oscillent depuis 30 ans autour de 24–28 % des revenus provinciaux et de 6,2–7,4 % du PIB. On ne peut parler d'augmentation de coûts qu'en sélectionnant volontairement les périodes étudiées en fonction de phénomènes réduisant

ponctuellement les revenus de l'État, tels une récession.

Pour ce qui est du vieillissement de la population, d'autres pays européens nous ont précédés dans l'affaissement de leur courbe démographique sans être engloutis par le poids des dépenses en santé. En fait, ce n'est pas tant le vieillissement qui est à l'origine des dépenses accrues en santé pour la cohorte des plus de 65 ans, mais bien la proximité au décès. De plus, plus les gens meurent vieux, moins leurs dernières années coûtent cher : les dépenses de santé en fin de vie sont trois fois plus élevées à 75 ans qu'à 100 ans.

L'ensemble de la littérature suggère que l'addition d'assurances privées en santé (APS) augmente les coûts totaux en santé, via une administration plus lourde, des coûts d'emprunts plus élevés et des interventions non médicalement requises (mais commercialement incitées). Les coûts des gouvernements ne baissent pas comme prévu puisqu'ils financent généralement l'achat d'APS par les citoyens qui n'y auraient pas accès faute de moyens.

Par surcroît, les charges sociales des entreprises augmentent comme elles sont généralement sollicitées pour offrir des plans d'assurance à leurs

employés : selon la Fondation Kaiser, la prime annuelle moyenne atteint 11 000 US \$ aux États-Unis (2005), et les entreprises en assument les deux tiers. Les charges fiscales des entreprises canadiennes sont plus importantes que leurs concurrents américains, mais si on additionne les frais de santé, les différences sont négligeables. Ainsi, nos grandes entreprises sont parmi les plus importants bénéficiaires de notre système de santé public et universel.

Enfin, les listes d'attente ne sont pas réglées puisque, comme l'a personnellement réalisé l'ancien ministre de la Santé britannique Frank Dobson, les cas les plus malades demeurent dans le réseau public. De plus, ceux-ci sont servis par moins de médecins, une partie d'entre eux ayant opté pour la pratique en privé.

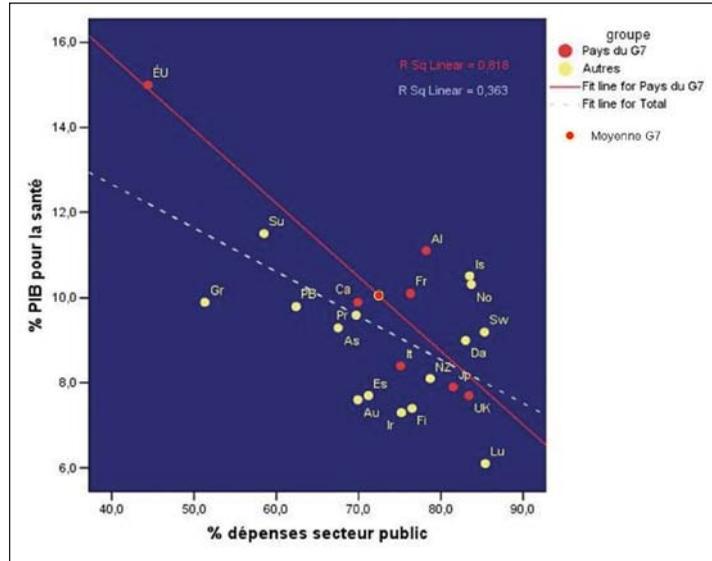
En fait, les seuls gagnants de l'introduction des APS pour les services médicaux actuellement couverts par notre système universel seront les multinationales de l'industrie de l'assurance.

Globalement, l'étude des pays de l'OCDE révèle que plus un pays a recours au financement privé pour les soins de santé, plus ceux-ci accaparent une proportion importante de sa production économique. Déjà le Canada se situe dans la moyenne des pays de l'OCDE avec 30 % de financement privé (dont 13–15 % qui vont aux APS). À ce titre, il dépasse la France (24 %) et le Royaume-Uni (22 %), dont la part du PIB qui va à la santé est maintenant supérieure à celle du Canada. Il est donc faux de dire qu'il faut augmenter le financement privé pour émuler les systèmes de soins de ces pays. (Tableau 1)

La subtilité réside dans le fait que les services médicaux au Canada sont complètement assumés par l'État, tandis que les services des autres professionnels (physio, optométrie, psychologues, etc.) de la santé sont couverts par les APS et les patients. Ailleurs, l'État ne couvre que partiellement un panier de services plus étendu, la différence étant assumée par les APS et les patients. Le Canada a choisi d'assurer collectivement et totalement le médico-hospitalier, soit l'essentiel ou les services qui influencent le pronostic vital.

Par ailleurs, la sous-traitance vers le privé, tout en gardant un financement public, peut être bénéfique en instituant une compétition avec le prestataire public. Cependant, à la lumière de l'expérience récente et de la méta-analyse de Devereaux (1995), quatre conditions s'imposent : d'abord, les médecins qui y pratiquent doivent participer aux gardes et aux cas plus lourds à l'hôpital sans égard au nombre d'années de pratique. Ensuite, le prix conventionné par acte en sous-traitance doit être inférieur au coût réel

Tableau 1



d'un cas de complexité équivalente dans le public. Aussi, il doit inclure l'achat de services à l'hôpital pour la prise en charge des complications le cas échéant, de manière à inciter le sous-traitant à ne pas tourner les coins ronds.

Enfin, il faut que le sous-traitant vienne augmenter la capacité de soins, et non pas la déplacer simplement d'un milieu public à un milieu privé. Pour ce faire, les hôpitaux doivent pouvoir faire face à la compétition du privé pour leur personnel en ayant la latitude de bonifier les conditions de travail (octroi de poste, bonus de rétention, etc.) des infirmières. Aujourd'hui, alors que la rémunération est négociée au niveau provincial, l'hôpital ne peut répondre à l'exode des infirmières vers les cliniques privées qu'en louant l'utilisation de salles d'opération aux cliniques qui ont su recruter en nombre suffisant les infirmières. L'amortissement des coûts de construction et d'entretien des salles d'opération de l'hôpital s'en trouve ralenti et on peut prévoir que les coûts de sous-traitance seront supérieurs aux coûts des mesures de rétention du personnel.

À ces conditions, la prestation des services médicaux par le privé pourra faire profiter l'État d'une éventuelle supériorité. Le réseau actuel de cabinets médicaux en est le meilleur exemple.

Croyez-moi, comme médecin en pratique, je suis aux premières loges du triste spectacle de la bureaucratie qui a envahi le réseau de la santé depuis 40 ans. Mais il ne faut surtout pas jeter le bébé avec l'eau du bain : le réseau peut être réformé par les médecins si vous leur en laissez la chance. À tout le moins, il faudra résister au chant des sirènes dont les intérêts sont souvent à l'opposé de ceux des patients. ■

« Aujourd'hui, alors que la rémunération est négociée au niveau provincial, l'hôpital ne peut répondre à l'exode des infirmières vers les cliniques privées qu'en louant l'utilisation de salles d'opération aux cliniques qui ont su recruter en nombre suffisant les infirmières. »

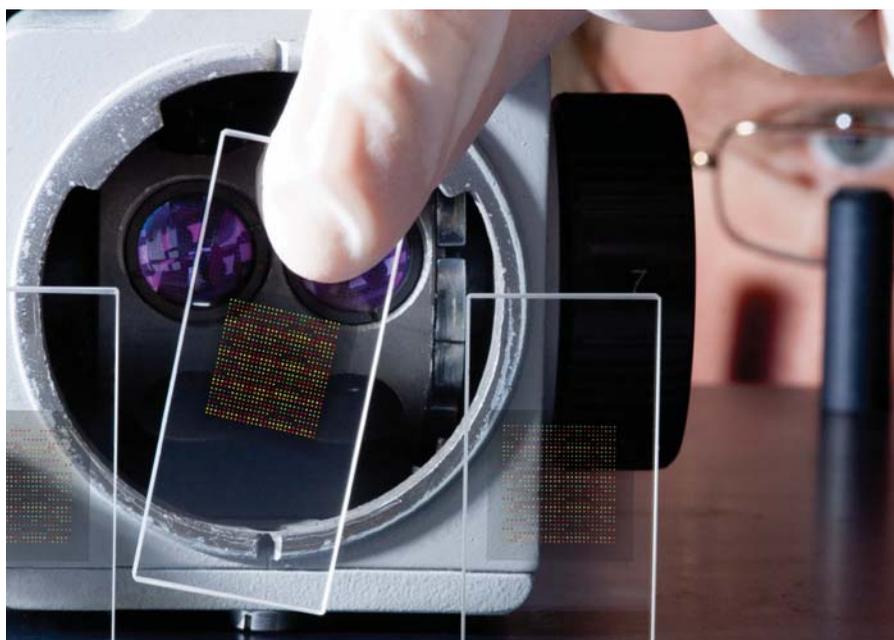


François Lamoureux,
M.D., M. Sc.

LES AVANCÉES MÉDICO-PHARMACOLOGIQUES

LE PROLONGEMENT DE LA MAIN ET DE L'ŒIL DU CHIRURGIEN

Avec la venue des robots, la chirurgie ne sera plus la même. Les chirurgiens entrent dans l'incroyable monde de la robotique pour le plus grand bénéfice des patients. Des robots comme celui de Da Vinci de l'Hôpital Sacré-Cœur de Montréal sont maintenant au service des chirurgiens. On amorce l'entrée dans le monde chirurgical du XXI^e siècle.



« Le chirurgien devient un manipulateur robotique aux gestes d'une précision au millimètre. Sa main est prolongée grâce aux bras robotiques, son œil est potentialisé par plus de 15 grâce aux caméras intégrées. »

C'est une véritable révolution. Le chirurgien devient un manipulateur robotique aux gestes d'une précision au millimètre. Sa main est prolongée grâce aux bras robotiques, son œil est potentialisé par plus de 15 grâce aux caméras intégrées. Il voit les organes du corps humain en temps réel et en trois dimensions. Ses gestes sont sûrs, d'une précision extraordinaire, sans mouvements imprévus, le champ opératoire est rétréci au minimum. On passe d'une effraction de plusieurs centimètres à quelques centimètres. On peut procéder à un niveau de microchirurgie impossible sans l'apport du robot.

Par exemple, dans le cancer de la prostate par prostatectomie robotique, on réduit considérablement les risques élevés d'impuissance résultant de techniques plus traditionnelles. Il en est de même pour certaines interventions cardiaques ou neurologiques. Les micro-traumatismes, séquelles incontournables de tout acte chirurgical, sont considérablement réduits. Les patients saignent moins en

per-opératoire et le temps de convalescence est considérablement réduit. De plus, ces robots sont multidisciplinaires. Ils peuvent être utilisés pour différents types de chirurgies.

Comme le dieu Vishnu dans la mythologie hindoue, le robot Da Vinci, par exemple, peut avoir quatre bras. Il devient le prolongement de la main et de l'œil du chirurgien. Plus encore, le robot peut être manipulé directement en salle opératoire par le chirurgien ou à distance à plusieurs milliers de kilomètres. La télémédecine robotique vient de naître.

La formation des chirurgiens de demain sera différente. Le scalpel traditionnel sera remplacé par une famille de robots aux multiples bras et aux yeux perçants, Vishnu sera probablement leur divinité de référence.

Son coût d'acquisition se situe à quelques millions de dollars et le coût de chaque intervention à quelques milliers de dollars.

Autant la découverte de nouveaux médicaments au XX^e siècle a permis aux médecins et pharmaciens de mieux traiter nombre de patients, autant la robotique est entrain de révolutionner la médecine du XXI^e siècle.

D'un jouet d'enfance, le robot devient le compagnon de travail indispensable du chirurgien du XXI^e siècle. ■

L'ANTIMATIÈRE AU SERVICE DE LA MÉDECINE NUCLÉAIRE

On peut dorénavant, chez un humain, mesurer et visualiser l'activité métabolique d'un organe et en détecter son fonctionnement et son intégralité. C'est la scintitomographie par émission de positons (TEP) ou encore l'imagerie fonctionnelle du métabolisme des cellules.

On peut donc déceler certaines pathologies comme le cancer qui, initialement, altère la physiologie normale des cellules.

Pour vivre, fonctionner et se reproduire, les cellules normales de l'organisme ont besoin d'énergie sous forme de glucose (sucre métabolisable par l'organisme). Cette source d'énergie est indispensable pour toute cellule vivante de l'organisme et ce sucre se trouve naturellement dans le sang. Plus une cellule est active, plus elle consomme de sucre.



La cellule cancéreuse qui a perdu tout contrôle dans sa multiplication débridée doit constamment consommer de grandes quantités d'énergie sous forme de glucose (sucre).

En médecine nucléaire, on utilise un analogue du sucre : le déoxyglucose, qui mime le glucose en entrant dans les cellules, mais sous cette forme, ne peut pas être utilisé par la cellule cancéreuse comme source d'énergie, un véritable leurre.

Pour détecter le déoxyglucose intracellulaire, on a au préalable marqué radioactivement cette molécule avec un positon (de l'anti-matière) sous forme de fluor-18 (F-18).

En s'accumulant dans les cellules cancéreuses, le F-18 (électrons positifs (e⁺) du FDG entre presque instantanément en contact avec les électrons négatifs (e⁻) de la cellule. Il se produit alors une réaction de disparition de la matière et de l'antimatière injectées, une réaction d'annihilation sous forme de deux photons émis à 180 degrés sous forme de radiation externe.

La cellule est devenue radioactive et les rayonnements émis sont captés par une caméra externe TEP. Grâce à de puissants ordinateurs couplés à la caméra TEP, on identifie les zones anormales d'émission de radiations, signe d'accumulation anormale de FDG F-18 dans du tissu cancéreux.

La tumeur cancéreuse est détectée et son activité mesurée. On reconstruit le tout de façon tridimensionnelle, en multi-coupes et dynamiquement. C'est une véritable autopsie exploratrice métabolique *in vivo* du patient, sans effraction.

La forme externe du détecteur de la caméra TEP ressemble à un tomodynamomètre ou à un appareil

de résonance magnétique, mais son fonctionnement est totalement différent. Ces deux derniers appareils produisent surtout des images anatomiques des organes du corps humain.

Aujourd'hui d'ailleurs, les caméras TEP sont couplées à des détecteurs de tomodynamométrie et dans un avenir rapproché le seront également à des appareils de résonance magnétique de façon à mieux localiser anatomiquement le site des processus pathologiques.

Ainsi, par une simple injection intraveineuse au FDG F-18, sans douleur et sans effet secondaire identifiable, on repousse encore davantage les barrières diagnostiques et l'on poursuit les cellules cancéreuses jusque dans leur derniers retranchements cellulaires.

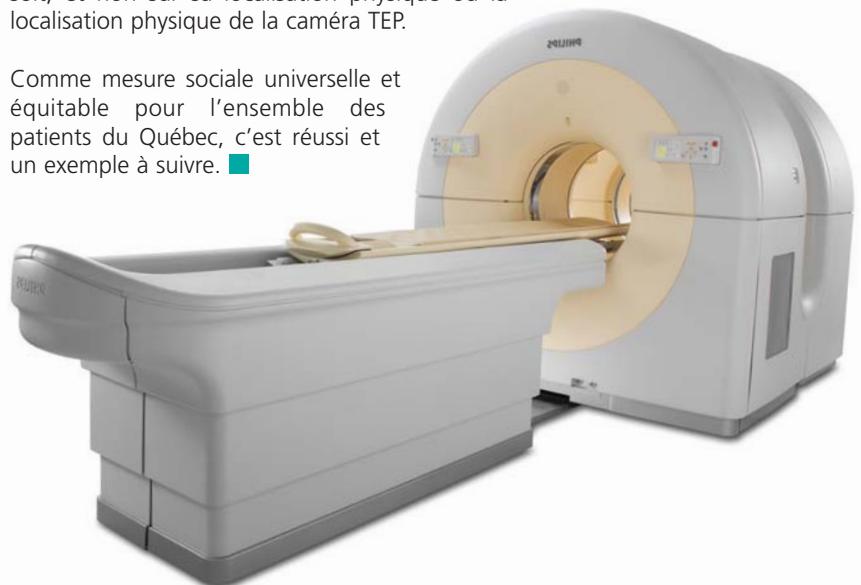
Le FDG F-18 n'est pas le seul radiotracer utilisé même s'il est actuellement le plus fréquemment utilisé. Du carbone-11, de l'oxygène-15 et de l'azote-13, par exemple, peuvent également être utilisés pour effectuer des études neurologiques, cardiaques ou pulmonaires.

Au Québec, la technologie TEP est actuellement disponible dans quelques unités de médecine nucléaire. À la mi-2008, grâce à de nouvelles installations comme à Montréal, Québec, Chicoutimi, Gatineau, Rimouski et Trois-Rivières, ce nouveau déploiement permettra un accès à ces examens dans un temps raisonnable, même pour les patients des centres qui n'ont pas physiquement ces caméras.

Il n'y a pas de frais inter-hospitaliers ni de frais pour les patients, tant hospitalisés qu'externes. Le coût de chaque examen TEP effectué en milieu hospitalier est individuellement, directement et totalement assumé par le Gouvernement du Québec. La priorisation des examens TEP s'effectue selon la condition clinique du patient, quel qu'il soit et où qu'il soit, et non sur sa localisation physique ou la localisation physique de la caméra TEP.

Comme mesure sociale universelle et équitable pour l'ensemble des patients du Québec, c'est réussi et un exemple à suivre. ■

« Ainsi, par une simple injection intraveineuse au FDG F-18, sans douleur et sans effet secondaire identifiable, on repousse encore davantage les barrières diagnostiques et l'on poursuit les cellules cancéreuses jusque dans leur derniers retranchements cellulaires. »



RENCONTRE AU SOMMET

Propos recueillis par Marie-Claude Roy



GYSLAINE DESROSIERS
Présidente de l'Ordre des infirmières et infirmiers du Québec

DANS LA RUBRIQUE RENCONTRE AU SOMMET, NOUS VOUS PRÉSENTONS UN ENTRETIEN AVEC MADAME GYSLAINE DESROSIERS, PRÉSIDENTE DE L'ORDRE DES INFIRMIÈRES ET INFIRMIERS DU QUÉBEC.

Madame la Présidente, vous qui présidez depuis de nombreuses années l'Ordre des infirmières et infirmiers du Québec, comment expliquez-vous cette grave pénurie des infirmières et infirmiers dans notre réseau public ?

Malgré des entrées record de nouvelles infirmières, soit 3 604 en 2006, et un solde positif de plus de 1 000 infirmières par an au cours des trois à quatre dernières années, il y a eu une réduction de 4 % des effectifs dans le réseau public depuis 2001. Le phénomène de pénurie cache un problème budgétaire majeur qui mine les conditions de travail et accélère ainsi les départs à la retraite et un déplacement vers les agences privées de personnel.

Le programme DEC-BAC allonge la formation pour devenir infirmière. En période de pénurie, avons-nous diminué davantage le nombre de candidates à la profession ?

Au contraire, le programme DEC-BAC est très innovateur. Il représente une durée d'études de cinq ans. Après trois années de formation, le DEC permet aux diplômées d'obtenir leur permis d'infirmière pour une pratique générale en milieu hospitalier. Par la suite, les infirmières peuvent poursuivre leurs études à l'université. La partie BAC porte sur les connaissances et les habiletés cliniques dans les domaines des soins de première ligne, des soins critiques, des soins psychiatriques et de la santé communautaire. Le DEC-BAC est le fondement même du plan de carrière. Lors de l'année d'introduction du programme en 2001, un sondage a indiqué que 30 % des inscriptions étaient secondaires à l'attraction du programme DEC-BAC. L'OIIQ estime à au moins 1 500 par an les besoins en nouvelles diplômées universitaires, ce qui représente environ 50 % des diplômés. La profession d'infirmière, c'est un peu comme la médecine. On ne peut pas tout savoir et tout faire après le programme de base. Il faut davantage d'études

pour effectuer des rôles plus complexes. Rappelons qu'ailleurs au Canada, le baccalauréat est obligatoire pour entrer dans la profession d'infirmière. Au Québec, on ne peut plus seulement regarder le nombre d'infirmières qui arrivent dans la profession, il faut aussi se préoccuper du niveau de formation requis en lien avec les fonctions attendues dans le système de santé, et exiger les diplômes en conséquence.

Avec la Loi 90 et les GMF, on assiste à la multiplication des ouvertures extrahospitalières pour les infirmières. Sommes-nous en train d'empirer la pénurie des infirmières dans les hôpitaux ?

Nous sommes en train de préparer l'avenir du système de santé. Il faut des infirmières dans les hôpitaux, mais il en faut aussi en première ligne. Rappelons-nous qu'il y a 1 500 000 personnes qui n'ont pas de médecin de famille au Québec. En jouant des rôles de première ligne ou de prise en charge dans la communauté de personnes souffrant de maladies chroniques, les infirmières amènent une solution au problème du système de santé. Il ne faut pas tout voir sous l'angle des hôpitaux.

Concernant la Loi 90, qu'est-ce que l'infirmière dans le réseau hospitalier peut faire de plus ?

La Loi 90 a introduit la modalité des ordonnances dites collectives, c'est-à-dire pré-établies pour des situations cliniques données. Ainsi, l'infirmière peut initier des tests diagnostics ou des traitements médicaux ou ajuster la médication sans ordonnance individuelle ou sans que le médecin ait vu le patient, si l'ordonnance collective s'applique. Par conséquent, cette façon de procéder peut aider le fonctionnement hospitalier. Par exemple, si l'infirmière au triage de l'urgence a des ordonnances collectives, le patient qui doit passer une radiologie n'aura pas à attendre 12 heures, mais plutôt quelques minutes. La loi permet aux infirmières de faire des techniques invasives sans liste d'actes médicaux autorisés à l'avance, tels les prélèvements artériels ou l'installation d'un cathéter veineux central périphérique. La loi permet aussi des activités sans aucune ordonnance : les infirmières peuvent établir tout le plan de traitement des plaies, décider de l'usage de contentions, décider de la vaccination. La loi 90 permet également d'introduire dans les hôpitaux des infirmières praticiennes spécialisées. Jusqu'à maintenant, nous avons pu le faire en car-

diologie, en néphrologie et en néonatalogie. Les infirmières praticiennes formées à la maîtrise sont en mesure de prescrire des médicaments (elles ont un numéro de prescripteurs à la RAMQ) et de prendre des initiatives au niveau du plan de traitement médical sans ordonnance.

En contrepartie des responsabilités supplémentaires, quelles responsabilités devra-t-elle déléguer et à la faveur de quel professionnel ?

En fait, certaines responsabilités seront déléguées aux infirmières auxiliaires. Par exemple, on va permettre incessamment aux infirmières auxiliaires d'installer des solutés ou encore de faire du service interne au bloc opératoire. Des discussions se poursuivent avec d'autres professions également.

Êtes-vous d'accord avec l'exode des infirmières en milieu hospitalier vers les agences privées et les coûts exorbitants engendrés pour les hôpitaux qui doivent faire appel à ces agences ?

Ce n'est pas souhaitable. Je crois que c'est la manifestation d'un problème de conditions de travail du réseau public et particulièrement en milieu hospitalier, où les infirmières se plaignent du temps supplémentaire obligatoire et du manque d'accès à la formation continue.

Afin d'améliorer le suivi des patients, devrait-on limiter le recours aux infirmières d'équipes volantes ou d'agences privées à la faveur de la création, en milieu hospitalier, de postes supplémentaires permanents ?

Oui, absolument. Depuis plusieurs années, nous recommandons de rehausser les équipes de base d'infirmières dans des postes permanents à temps complet. Les hôpitaux ne le font pas à cause d'un problème budgétaire. Il y a eu plusieurs coupes dans les équipes de base. Les infirmières sont surchargées et sont dans l'obligation de faire du temps supplémentaire. Dans certaines régions, on n'embauche même pas les étudiantes externes de deuxième année ou les nouvelles graduées pour des raisons budgétaires. Dans certains secteurs, c'est-à-dire les urgences, soins intensifs, unités coronariennes, grands brûlés, il faut absolument commencer à augmenter les équipes de base. De cette façon, les infirmières n'auraient pas à faire du temps supplémentaire.

« Le phénomène de pénurie cache un problème budgétaire majeur qui mine les conditions de travail et accélère ainsi les départs à la retraite et un déplacement vers les agences privées de personnel. »

« Nous sommes en train de préparer l'avenir du système de santé. Il faut des infirmières dans les hôpitaux, mais il en faut aussi en première ligne. Rappelons-nous qu'il y a 1 500 000 personnes qui n'ont pas de médecin de famille au Québec. »

« La vague de pénurie d'infirmières qui s'amorce touchera tous les secteurs de la société. Tous les baby-boomers au Québec, comprenant les médecins, les infirmières, les pharmaciens, les techniciens en laboratoire, nommez-les tous, vont prendre leur retraite entre 2008 et 2020. »

Ne devrait-on pas majorer de façon importante le salaire des infirmières et leur offrir dès le début un plan de carrière et les intégrer dans un processus de formation continue ?

Au Québec, les infirmières sont les moins payées au Canada. Cela doit être corrigé. Au Québec, les infirmières ayant une formation collégiale ont un salaire annuel variant entre 37 603 \$ et 56 045 \$. En Ontario, l'échelle de salaire est de 47 794 \$ à 73 359 \$. Mais dans cette province, le baccalauréat est exigé. Au Québec, il faut offrir un plan de carrière. La façon de l'offrir est de s'assurer une structure d'emploi cohérente avec le DEC-BAC.

De plus, il faudrait que le plan de carrière des infirmières soit en lien avec le développement des services médicaux au Québec. Il n'y a présentement qu'une vingtaine d'infirmières praticiennes dans trois spécialités pour l'ensemble du Québec. Il faudrait établir le fonctionnement optimal de certaines spécialités médicales en prévoyant le ratio d'infirmières praticiennes requis dans les départements cliniques et s'assurer ensuite que les plans d'effectifs infirmiers soient atteints.

Pour une infirmière qui débute sa carrière, lui conseillez-vous de faire carrière au sein des agences privées ou des cliniques privées, compte tenu des horaires flexibles et du revenu majoré, plutôt que de faire carrière dans le réseau hospitalier ?

L'infirmière débutante qui décide de travailler dans une agence ou une clinique privée va rater son entrée dans la profession. Elle devrait plutôt faire partie d'une équipe interdisciplinaire et être jumelée à une infirmière d'expérience dans un programme de mentorat. Dans une agence privée, l'infirmière ne fait que du remplacement à la pièce. Rappelons toutefois que la plupart des hôpitaux au Québec n'offrent que du temps partiel ou occasionnel aux débutantes, ce qui n'est guère mieux. Une carrière ne se débute pas sur appel !

Quelle est et que devrait être la place des infirmières auxiliaires dans le réseau hospitalier ?

Les infirmières auxiliaires complètent une formation de niveau secondaire VI orientée sur les soins infirmiers d'assistance en médecine-chirurgie et en gériatrie. Leur niveau de formation ne leur permet pas, notamment, de faire l'évaluation clinique, le monitoring, ni la thérapie médicamenteuse intraveineuse.

Le contexte hospitalier est un milieu où l'état clinique des patients est souvent instable. C'est pourquoi, pour augmenter le nombre d'infirmières auxiliaires, il faut le faire unité de soins par unité de soins en fonction du type et du niveau de soins et revoir le mode de collaboration avec l'infirmière. Le plan thérapeutique infirmier (PTI) qui est en voie d'implantation sera sûrement utile à cet égard.

La perception voulant que les infirmières, dans le réseau hospitalier, consacrent plus de temps à la gestion qu'aux soins des patients est-elle fondée ?

C'est sûrement faux dans tous les secteurs reliés aux soins critiques. Ailleurs, on parle plutôt de temps consacré à la coordination de soins. Il est reconnu que des technologies appropriées pourraient certainement leur sauver du temps.

Au cours des cinq prochaines années, la pénurie des infirmières va-t-elle s'accroître ou s'améliorer ?

La vague de pénurie d'infirmières qui s'amorce touchera tous les secteurs de la société. Tous les *baby-boomers* au Québec, comprenant les médecins, les infirmières, les pharmaciens, les techniciens en laboratoire, nommez-les tous, vont prendre leur retraite entre 2008 et 2020. Du côté des infirmières, on estime qu'il y aura 2 500 infirmières qui vont partir à la retraite chaque année. Si nous mettons de l'avant des mesures d'attraction et de rétention, nous devrions réussir à remplacer les départs à la retraite.

Toutefois, il y a des secteurs où les départs seront massifs certaines années, car les infirmières de plus de 50 ans sont concentrées dans certaines régions ou certains domaines cliniques (exemple : salles d'opération, 41,4 %) On peut donc anticiper des ruptures de services si on ne tient pas compte de cette réalité dans la planification des effectifs.

Compte tenu des congés de maternité et de la croissance des besoins, on peut présumer qu'il y aura une pénurie structurelle constante. Pour la corriger, il faudra faire des choix sur les rôles d'infirmières à protéger, cibler des secteurs prioritaires, mieux former les infirmières dans certains domaines car elles ne bénéficieront plus de l'encadrement d'infirmières d'expérience. Il faudrait également améliorer les conditions de travail. ■

Eloxatin®

OXALIPLATINE pour injection

Une nouvelle option pour le traitement de vos patients atteints de cancer colorectal métastatique¹

Chez des patients n'ayant reçu aucun traitement préalable du cancer colorectal métastatique, FOLFOX4* s'est associé à :

- un intervalle médian sans progression plus long : 8,7 mois *vs* 6,9 mois pour l'IFL*, $p = 0,0014^{2,3†}$
- un taux de réponse significativement plus élevé : 45,2 % *vs* 32,5 % pour l'IFL, $p = 0,0075^{2,3†}$
- une survie globale médiane significativement plus longue : 19,4 mois *vs* 14,6 mois pour l'IFL, $p < 0,0001^{2,3†}$

Chez des patients ayant reçu un traitement préalable du cancer colorectal métastatique, FOLFOX4 s'est associé à :

- une survie globale médiane de 9,9 mois *vs* 8,8 mois pour le 5-FU/LV*, $p = 0,09$ (NS)²⁵
- une plus forte proportion de patients ayant répondu au traitement : 11,1 % *vs* 0,7 % pour le 5-FU/LV, $p = 0,001^{25}$
- un intervalle médian sans progression plus long : 5,3 mois *vs* 2,6 mois pour le 5-FU/LV, $p = 0,001^{25}$

Profil de toxicité — chez des patients n'ayant reçu aucun traitement préalable FOLFOX4 s'est associé à :

- une fréquence significativement moindre que l'IFL des effets indésirables suivants (grade ≥ 3) : neutropénie fébrile (4 % *vs* 15 %, $p = 0,001$), nausées (6 % *vs* 16 %, $p = 0,001$), vomissements (3 % *vs* 14 %, $p = 0,001$), diarrhée (12 % *vs* 28 %, $p = 0,001$) et déshydratation (4 % *vs* 9 %, $p = 0,03$)⁵
- une fréquence significativement plus élevée de paresthésie (18 % *vs* 3 %, $p = 0,001$) et de neutropénie (50 % *vs* 40 %, $p = 0,04$). Une neuropathie périphérique sensorielle aiguë réversible peut apparaître dans les 2 jours suivant le traitement. Une neuropathie périphérique sensorielle persistante peut aussi se développer³.

Tous grades d'effets indésirables confondus, le nombre total de cas rapportés s'est révélé comparable entre les groupes de traitement et les populations².

* FOLFOX4 = oxaliplatine, 5-fluorouracile et acide folique (leucovorine); IFL = irinotécan, fluorouracile et acide folique (leucovorine); 5-FU/LV = fluorouracile et acide folique (leucovorine)
† D'après une évaluation de l'investigateur réalisée sans insu.

ELOXATIN® doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'emploi des agents chimiothérapeutiques contre le cancer. La prise en charge appropriée du traitement et des complications n'est possible que si on dispose des moyens d'assurer un diagnostic et des installations appropriées pour le traitement.

L'emploi d'ELOXATIN® en association avec le 5-fluorouracile (5-FU) et la leucovorine (LV) est indiqué dans le traitement du cancer colorectal métastatique.

L'emploi d'ELOXATIN® est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'allergie connue à ELOXATIN®, à des dérivés du platine ou à l'un des composants du produit ou de son contenant, chez les femmes enceintes ou qui allaitent, et chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min).

Les effets indésirables les plus fréquents survenus chez plus de 5 % des patients traités par l'association d'ELOXATIN®, de fluorouracile et de leucovorine n'ayant pas reçu de traitement préalable du cancer colorectal métastatique ont été les suivants (pourcentage d'effets indésirables tous grades confondus suivi, entre parenthèses, du pourcentage d'effets indésirables de grades 3 ou 4) : thrombose 6 (5), fatigue 70 (7), déshydratation 9 (5), diarrhée sans colostomie 56 (12), nausées 71 (6), infection 8 (8), paresthésie 77 (18), douleurs abdominales 29 (8), dyspnée 18 (7) et neutropénie fébrile 4 %.

Les effets indésirables les plus fréquents survenus chez plus de 5 % des patients traités par l'association d'ELOXATIN®, de fluorouracile et de leucovorine ayant reçu un traitement préalable du cancer colorectal métastatique ont été les suivants (pourcentage d'effets indésirables tous grades confondus suivi, entre parenthèses, du pourcentage d'effets indésirables de grades 3 ou 4) : fatigue 75 (10), paresthésie 54 (7), diarrhée 65 (11), occlusion intestinale 5 (5), nausées 68 (10), vomissements 44 (9), aggravation des néoplasmes malins 13 (12), thrombopénie 15 (5), anémie 20 (5), granulocytopenie 52 (41) et neutropénie fébrile 5 %.

Des réactions anaphylactiques ont été signalées et celles-ci peuvent survenir dans les minutes qui suivent l'administration d'ELOXATIN®. Un traitement par l'épinéphrine, des corticostéroïdes et des antihistaminiques a été utilisé pour soulager les symptômes.

Tous les patients recevant ELOXATIN® doivent subir régulièrement une épreuve de la fonction hépatique.

L'emploi d'ELOXATIN® est associé à l'apparition de 2 types de neuropathie. (1) Une neuropathie périphérique sensorielle aiguë, réversible survenant à la fin de la perfusion de 2 heures d'ELOXATIN® ou au cours des 2 jours qui suivent, qui disparaît généralement entre les cycles, mais réapparaît fréquemment lors des cycles ultérieurs. Les symptômes neurosensoriels peuvent être déclenchés ou aggravés par une exposition à de basses températures ou par le contact avec un objet froid. (2) Une neuropathie périphérique sensorielle persistante se caractérisant par une paresthésie, une dyesthésie ou une hypoesthésie et pouvant comprendre une altération de la proprioception, d'où des difficultés à vaquer aux activités quotidiennes, notamment celles qui demandent des gestes fins, comme écrire ou boutonner ses vêtements, de même qu'une

difficulté à marcher. La probabilité de survenue d'une neuropathie périphérique sensorielle dépend de la dose cumulative d'oxaliplatine administrée. Ces symptômes peuvent s'atténuer suivant l'arrêt du traitement par ELOXATIN®. La neurotoxicité périphérique sensorielle attribuable à ELOXATIN® doit faire l'objet d'une surveillance étroite, notamment lorsque ce produit est administré en concomitance avec d'autres médicaments associés à une toxicité neurologique particulière.

ELOXATIN® a été associé à des cas de fibrose pulmonaire ou de pneumopathie interstitielle (< 1 % des patients ayant participé aux études). L'apparition de symptômes respiratoires inexplicables, comme une toux non productive, une dyspnée, des râles crépitaux ou un infiltrat pulmonaire visible à la radiographie, justifie l'interruption du traitement par ELOXATIN® jusqu'à ce qu'une exploration pulmonaire poussée permette d'écarter l'existence d'une pneumopathie interstitielle.

¹ Essai comparatif, multicentrique, ouvert, avec randomisation, mené auprès de patients ayant un cancer colorectal métastatique en vue de comparer l'efficacité et l'innocuité d'un traitement par l'association d'ELOXATIN®, de fluorouracile et de leucovorine (FOLFOX4) à celles d'un traitement témoin par l'association d'irinotécan, de fluorouracile et de leucovorine (IFL) et à celles d'un traitement par l'association d'ELOXATIN® et d'irinotécan (IROX). Les 795 sujets ont été répartis aléatoirement pour recevoir l'un des 3 traitements suivants : a) ELOXATIN® (85 mg/m²) le jour 1, du fluorouracile en bolus (400 mg/m²) et de la leucovorine (200 mg/m²) suivis du fluorouracile en perfusion (600 mg/m²) durant 22 heures les jours 1 et 2, toutes les 2 semaines; b) de l'irinotécan (125 mg/m²) du fluorouracile en bolus (500 mg/m²) et de la leucovorine (20 mg/m²) les jours 1, 8, 15 et 22, toutes les 6 semaines; ou c) ELOXATIN® (85 mg/m²) et de l'irinotécan (200 mg/m²), toutes les 3 semaines. Le nombre médian de cycles de traitement administrés par patient a été de 10 (23,9 semaines) pour l'association ELOXATIN® et 5-FU/LV, de 4 (23,6 semaines) pour l'association irinotécan et 5-FU/LV et de 7 (21,0 semaines) pour l'association ELOXATIN® et irinotécan. Les traitements ont été administrés jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie, apparition d'effets indésirables impossibles à maîtriser ou retrait du consentement du patient.

² Essai comparatif, multicentrique, ouvert, avec randomisation, mené afin de comparer l'efficacité et l'innocuité d'un traitement par l'association d'ELOXATIN®, de fluorouracile et de leucovorine (FOLFOX4) à celles d'un traitement par l'association de fluorouracile et de leucovorine (5-FU/LV) et à celles d'un traitement par ELOXATIN® administré seul. Les 821 patients admis à l'étude ont été répartis aléatoirement pour recevoir l'un des 3 traitements suivants : a) ELOXATIN® (85 mg/m²) le jour 1, du fluorouracile en bolus (400 mg/m²) et de la leucovorine (200 mg/m²) suivis du fluorouracile en perfusion (600 mg/m²) durant 22 heures les jours 1 et 2, toutes les 2 semaines; b) du fluorouracile en bolus (400 mg/m²) et de la leucovorine (200 mg/m²) suivis du fluorouracile en perfusion (600 mg/m²) durant 22 heures les jours 1 et 2, toutes les 2 semaines; ou c) ELOXATIN® (85 mg/m²), toutes les 2 semaines. Le nombre médian de cycles de traitement administrés par patient a été de 7 pour l'association ELOXATIN® et 5-FU/LV, de 3 pour le 5-FU/LV seul et de 4 pour ELOXATIN® seul. Les traitements ont été administrés durant 1 an s'il n'y avait pas progression de la maladie, toxicité inacceptable du traitement ou retrait du consentement du patient.

Consultez la monographie d'ELOXATIN® à l'adresse www.sanofi-aventis.ca pour obtenir de plus amples renseignements sur la sélection des patients, la posologie, les mises en garde et les précautions.

Références : 1. Lignes directrices de la BC Cancer Agency (BCCA), <http://www.bccancer.bc.ca/HPV/CancerManagementGuidelines/Gastrointestinal/05.Colon/Management/Palliative.htm>, 3 août 2006.

2. Monographie d'ELOXATIN®, 15 juin 2007. 3. Goldberg RM, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:22-30.

Eloxatin®
OXALIPLATINE pour injection
Un choix éprouvé

Copyright © 2007 sanofi-aventis. Tous droits réservés.
sanofi-aventis Canada Inc., Laval (Québec) H7L 4A8



CDN OXA 07.02.04F



Voir le résumé des renseignements posologiques à la page

L'essentiel c'est la santé.

DIAGNOSTIC DE LA MALADIE D'ALZHEIMER



**Serge Gauthier,
MD, FRCPC
Neurologue**

Directeur, Unité de recherche sur la maladie d'Alzheimer et maladies apparentées
Centre McGill d'études sur le vieillissement



**Brice Berdougou,
PharmD, MSc**

Interne en pharmacie hospitalière
Hôpital Pitié-La Salpêtrière, Paris

INTRODUCTION

Qui ne se plaint pas de sa mémoire? La maladie d'Alzheimer (MA) est tellement d'actualité que beaucoup d'adultes d'âge moyen s'inquiètent d'avoir oublié l'endroit où ils ont rangé leurs clés ou garé leur automobile, d'avoir perdu le fil de leur pensée, ou hésité sur le nom d'un ami. Ce texte va tenter de clarifier les critères diagnostics de la MA et l'approche diagnostique actuelle. Ce texte a été harmonisé avec les recommandations de la Conférence Consensuelle Canadienne sur la Démence (CCCD) datant de 1989 avec mises à jour en 2001 et 2007.

DÉFINITION OPÉRATIONNELLE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER ET INVESTIGATIONS DE BASE

Le fait est que le diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer implique (1) un déclin mesurable de la mémoire, (2) une atteinte d'au moins un autre domaine cognitif, (3) un impact sur les activités de tous les jours (**Tableau 1**). Il s'agit donc de démence (selon la définition du DSM-IV-R) dont la cause la plus probable pour un individu donné est la MA, le diagnostic différentiel incluant démence mixte MA/vasculaire, démence vasculaire, démence à corps de Lewy, démence frontotemporale.

Il y a des variations dans la présentation de la MA : le langage peut être atteint plus que la mémoire au tout début. Des symptômes de nature neuropsychiatrique tels que fausses croyances et idées paranoïdes peuvent précéder les plaintes mnésiques. Des maladies associées peuvent rendre incertain le diagnostic de MA, du moins au début : la dépression, l'anémie pernicieuse et l'hypothyroïdisme doivent être traités pour un certain temps avant de constater l'évolution du déficit cognitif et du déclin fonctionnel. On parle alors de « MA possible ». Si l'évolution est classique avec déclin gra-

duel de la mémoire récente, affectant après un certain temps le fonctionnement quotidien, que l'examen physique et tests de laboratoires complémentaires (**Tableau 2**) sont normaux, on parle alors de « MA probable ». S'il y a confirmation du diagnostic clinique par une biopsie cérébrale ou une autopsie, on parle de « MA définitive ».

TABLEAU 2

TESTS COMPLÉMENTAIRES RECOMMANDÉS POUR LA MA AU CANADA

- Formule sanguine complète
- Hormone thyroïdienne (TSH)
- Électrolytes sériques
- Calcémie
- Glycémie
- B12 (acide folique optionnelle)

Au début, souvent les patients avec MA n'ont pas conscience de leurs symptômes, et ce sont leurs proches qui les amènent à consulter. Il y a ainsi une règle clinique qui dit qu'il est rare qu'un patient avec MA déjà bien installée consulte seul le médecin. Une autre règle est que ce patient va immédiatement tourner la tête vers la personne qui l'accompagne dès la première question.

QUEL EST LE RÔLE DE L'IMAGERIE CÉRÉBRALE ?

Un scan cérébral (CT ou TACO) sans infusion est souvent demandé pour éliminer une composante vasculaire à la démence. Une telle trouvaille pourrait modifier le pronostic (plus de stabilité à court terme, mais survie moins longue que la MA probable). Par contre, un scan normal peut être vu chez une personne avec plusieurs facteurs de risque vasculaires, alors qu'un infarctus cérébral peut être trouvé chez une personne en absence de tels facteurs. Quoi qu'il en soit, la recommandation faite aux professionnels canadiens est de limiter l'examen de neuroimagerie structurale dans certaines situations bien définies (**Tableau 3**).

Il y a un risque que certains cliniciens interprètent la présence de changements ischémiques (décrits par les radiologistes comme « leukoaraïose » ou « changements ischémiques périventriculaires ») comme preuve d'une démence vasculaire alors que ces changements sont souvent normaux pour l'âge.

TABLEAU 1

DOMAINES COGNITIFS ATTEINTS DANS LA MA AU DÉBUT ET EXEMPLES DE LEUR IMPACT FONCTIONNEL

- Mémoire récente** : (oublier un rendez-vous, de prendre ses médicaments)
- Langage** : (hésiter sur des mots courants, cesser ses mots croisés)
- Orientation** : (errer sur les dates, hésiter sur les trajets à suivre)
- Jugement** : (difficultés à balancer ses comptes)
- Praxie** : (difficulté à programmer le lecteur DVD, à utiliser la cuisinière)
- Fonctions exécutives** : (difficulté à organiser un repas pour la visite)



TABLEAU 3

CRITÈRES POUR UTILISER LA NEURO-IMAGERIE STRUCTURALE AU CANADA

- Moins de 60 ans
- Déclin rapide (1 à 2 mois) non expliqué
- Moins de 2 ans d'évolution de la démence
- Trauma crânien récent ou jugé significatif
- Symptômes neurologiques non expliqués (par exemple : céphalées nouvelles ou convulsions)
- Histoire de cancer
- Utilisation d'anticoagulants ou prédisposition à saigner
- Incontinence urinaire ou trouble à la marche précoce
- Nouveau signe de localisation (par exemple : hémiparésie, signe de Babinski)
- Symptômes cognitifs atypiques au début (par exemple : aphasie progressive)

EST-IL APPROPRIÉ DE FAIRE DU DÉPISTAGE CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES POUR DÉTECTER LA MA?

Ce sujet est souvent débattu et, pour l'instant, il est recommandé que le médecin de famille pose une ou deux questions lors de la visite périodique annuelle sur le fonctionnement de la mémoire (par exemple : « depuis un an, y a-t-il des changements dans votre mémoire? », et si oui : « cela a-t-il un impact sur le fonctionnement de tous les jours? »). Les réponses de la personne qui accompagne sont habituellement considérées comme plus fiables que celle du patient. S'il y a une suggestion de changement cognitif, il est

recommandé de faire revenir la personne pour une évaluation plus détaillée ou de la référer à un collègue. Le pharmacien a également l'opportunité de déceler un problème cognitif lorsqu'il constate qu'une personne ne comprend pas des explications simples et/ou prend sa médication de façon incorrecte. Le pharmacien est également à même de repérer les médicaments occasionnant des troubles de la mémoire, soit en analysant l'historique des ordonnances qui sont parfois de prescripteurs différents, soit en tenant compte des produits disponibles sans ordonnances pris par le patient. Une communication au médecin traitant de la part du pharmacien sera utile pour dépister une MA ou une autre cause de trouble cognitif.

QUI PEUT POSER LE DIAGNOSTIC DE MA?

Le médecin de famille au Canada a été formé pour poser un tel diagnostic. Les lignes directrices canadiennes pour le diagnostic et la prise en charge de la MA sont les mêmes pour médecins de famille et spécialistes, ce qui est unique dans un pays du G9. La mise à jour récente de la CCCD peut être consultée au site du Journal de l'Association Médicale Canadienne et de la Société Alzheimer du Canada.

RENDONS-NOUS SERVICE AU MALADE EN POSANT UN DIAGNOSTIC DE MA?

Définitivement, oui. Il y a de nombreuses raisons pour poser un diagnostic précoce de MA, même en l'absence de traitement curatif (Tableau 4). Le risque de réaction catastrophique ou d'idées suicidaires est rare dans la pratique clinique. Il faut évidemment utiliser son jugement dans la façon d'annoncer un diagnostic de MA à un individu et à ses proches. Il est utile d'identifier tout de suite la personne qui est ou sera désignée mandataire en cas d'inaptitude, et de l'informer de notre impression diagnostique.

« Au début, souvent les patients avec MA n'ont pas conscience de leurs symptômes, et ce sont leurs proches qui les amènent à consulter. Il y a ainsi une règle clinique qui dit qu'il est rare qu'un patient avec MA déjà bien installée consulte seul le médecin. »

TABLEAU 4

AVANTAGES D'UN DIAGNOSTIC PRÉCOCE DE MA

- Explication pour des symptômes divers
- Planification financière (procuration générale, mandat en cas d'inaptitude, testament)
- Traitement de facteurs aggravants ou associés (dépression, hypertension, diabète, hypercholestérolémie)
- Traitement des symptômes associés à la MA



EST-IL POSSIBLE DE POSER UN DIAGNOSTIC DE MA À UN STADE TRÈS PRÉCOCE?

Oui, le champ thérapeutique évolue maintenant vers un diagnostic de MA à un stade pré-démence, c'est-à-dire avant qu'il n'y ait atteinte fonctionnelle significative. De nouveaux critères diagnostics ont été proposés par une équipe de travail dirigée par Bruno Dubois (Tableau 5) et doivent maintenant être validés.

L'intérêt d'un diagnostic très précoce est la possibilité d'intervenir avec des traitements dit « de stabilisation » qui visent les causes pathologiques de la MA (voir article complémentaire dans Le Patient). La possibilité d'erreur diagnostic est cependant plus

TABLEAU 5

NOUVEAUX CRITÈRES DE MA À UN STADE PRÉ-DÉMENCE (À VALIDER)

Atteinte mesurable de la mémoire épisodique évoluant depuis plus de 6 mois

et

Atrophie de la portion médiale des lobes temporaux mesurée en résonance magnétique

ou

Anomalie des niveaux de protéine tau et β -amyloïde dans le liquide céphalo-rachidien

ou

Anomalie du métabolisme du glucose ou dépôts excessifs d'amyloïde au scan à positons, ou anomalie du flot sanguin régional à la scannographie cérébrale (SPECT)

ou

Mutation autosomale dominante dans la famille immédiate.

grande à ce stade très précoce de la MA et cette évaluation devra être faite en spécialité.

CONCLUSION

Le diagnostic de MA peut être posé généralement sans difficulté lorsqu'on écoute bien les malades et les personnes qui les accompagnent. Tous les professionnels de la santé peuvent y contribuer et sauver des mois, voire des années de délais de diagnostic. ■

RÉFÉRENCES

Clarfield A.M. *Assessing dementia : The Canadian Consensus*. Can Med Assoc J 1991, 144, 851-3.

Dubois, B., Feldman H., Jacova C. et al., *Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria*. Lancet Neurology 2007, 6, 734-46.

Fisk J.D., Beattie B.L., Donnelly M., Byszewski A., Molnar F.J., *Disclosure of the diagnosis of dementia. Alzheimer's & Dementia*, 2007 (sous presse pour Octobre).

Hogan D.B., Bailey P., Carswell A. et al., *Management of mild to moderate Alzheimer's disease and dementia*. Alzheimer's & Dementia, 2007 (sous presse pour Octobre).

Patterson C., Gauthier S., Bergman H. et al., *The recognition, assessment and management of dementing disorders: conclusions from the Canadian Consensus Conference on Dementia*. Can J Neurol Sci 2001, 28 (Suppl 1), S3-S16.

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



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



**Société
canadienne
du cancer** **Canadian
Cancer
Society**

1 888 939-3333 | www.cancer.ca

NOUVEAU! MAINTENANT OFFERT
ACTONEL PLUS CALCIUM

Protection
rapide
contre les
fractures¹⁻³



Protection
contre les
fractures
vertébrales
et non
vertébrales¹



Excellente
tolérance
gastro-
intestinale^{1,3,4*}



ACTONEL vous offre un large tableau de protection contre les fractures.

Une réduction du risque de fracture vertébrale pouvant atteindre 65 % a été démontrée en seulement 1 an[†].

(ACTONEL à 5 mg, 2,4 % vs témoins, 6,4 %, $p < 0,001$)^{*}

Une réduction du risque de fracture non vertébrale pouvant atteindre 39 % sur une période de 3 ans a été démontrée en présence d'ostéoporose post-ménopausique[†].

Cote combinée pour les fractures de la clavicule, de l'humérus, de la hanche, du bassin, du poignet et de la jambe (ACTONEL à 5 mg, 5,2 % vs témoins, 8,4 %, $p = 0,02$)^{*}

ACTONEL et la composante ACTONEL d'ACTONEL PLUS CALCIUM sont tous deux indiqués pour le traitement et la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées^{1,3}.

L'emploi d'ACTONEL et d'ACTONEL PLUS CALCIUM est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue à l'un des constituants du produit prescrit. De plus, la prise d'ACTONEL et de calcium est contre-indiquée chez les patients atteints respectivement d'hypocalcémie et d'hypercalcémie. Ces anomalies, de même que les autres troubles du métabolisme osseux et minéral doivent être traités efficacement avant l'amorce d'un traitement par ACTONEL ou par ACTONEL PLUS CALCIUM. Il est important de prendre suffisamment de calcium et de vitamine D. L'emploi d'ACTONEL et d'ACTONEL PLUS CALCIUM n'est pas recommandé en présence d'une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min). On doit évaluer les besoins calciques du patient avant d'entreprendre un traitement par ACTONEL PLUS CALCIUM. Le comprimé de carbonate de calcium d'ACTONEL PLUS CALCIUM apporte 500 mg de calcium élémentaire par jour mais ne contient pas de vitamine D.

Certains bisphosphonates ayant été associés à des troubles des voies digestives supérieures, il est important que les patients accordent une attention particulière aux instructions posologiques, principalement ceux qui ont des antécédents de troubles œsophagiens. ACTONEL doit être pris à jeun, au moins 30 minutes avant d'ingérer le premier aliment ou la première boisson (autre que de l'eau ordinaire) ou tout autre médicament de la journée. Les patients doivent avaler le comprimé ACTONEL en position verticale (assis, le dos droit, ou debout) avec suffisamment d'eau ordinaire (≥ 120 mL). Ils ne doivent pas s'allonger pendant au moins 30 minutes après avoir pris ACTONEL. La prise de calcium peut causer des effets indésirables gastro-intestinaux, tels que de la constipation, des flatulences, des nausées, des douleurs abdominales et des ballonnements.

Les rapports de pharmacovigilance indiquent des cas d'ostéonécrose de la mâchoire notifiés chez des patients traités par des bisphosphonates. Le jugement clinique, reposant sur l'évaluation du risque individuel, doit guider la prise en charge des patients devant subir des interventions dentaires.

Les douleurs musculosquelettiques, rarement intenses, ont constitué un effet indésirable fréquemment signalé chez tous les patients ayant reçu ACTONEL, quelle que soit l'indication.

Au cours des essais cliniques, la fréquence globale des effets indésirables associés à ACTONEL à 5 mg, 1 fois par jour, était comparable à celle observée avec le placebo. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés étaient les douleurs abdominales (placebo, 3,3 % vs ACTONEL à 5 mg, 4,1 %), la dyspepsie (4,8 % vs 5,2 %) et les nausées (5,0 % vs 4,8 %).

Les profils d'innocuité et de tolérabilité globaux sont comparables pour ACTONEL à 35 mg, 1 fois par semaine et ACTONEL à 5 mg, 1 fois par jour. Veuillez consulter les renseignements posologiques ci-joints pour obtenir des directives détaillées au sujet de la posologie, ainsi que de l'information sur d'autres caractéristiques importantes des produits.

* Essai comparatif à double insu avec randomisation et groupe placebo portant sur 2 458 femmes ménopausées ayant subi au moins 1 fracture vertébrale. Toutes les patientes ont reçu 1 g/j de calcium et, si les valeurs de départ étaient faibles, 500 UI/j de vitamine D.

† Réduction du risque relatif.
‡ La fréquence globale des effets indésirables avec ACTONEL 5 mg a été semblable à celle du placebo. La plupart des effets signalés étaient soit bénins, soit modérément graves. Les effets gastro-intestinaux observés les plus fréquemment lors des études cliniques sur l'ostéoporose post-ménopausique (ACTONEL à 5 mg vs placebo) ont été les suivants : dyspepsie (5,2 % vs 4,8 %), nausées (4,8 % vs 5,0 %), douleurs abdominales (4,1 % vs 3,3 %), constipation (3,7 % vs 3,6 %), diarrhée (2,9 % vs 2,5 %) et flatulences (2,1 % vs 1,8 %).

P&G
Compagnie Pharmaceutique

Fabriqué et distribué par :
La Compagnie Pharmaceutique
Procter & Gamble Canada, Inc.
Toronto (Ontario) M5W 1C5

sanofi aventis
L'essentiel c'est la santé.

Commercialisé avec :
sanofi-aventis Canada Inc.
Laval (Québec) H7L 4A8

CDN.RIS.06.04.01F
M77005-ACX6



Actonel
(comprimés de risédronate sodique)

Actonel PLUS CALCIUM
(Comprimés de risédronate sodique dosés à 35 mg
et comprimés de carbonate de calcium, USP)

Priorité aux fractures



D^r Michel Dugas,
Gériatre

ÉVOLUTION DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

Il n'est pas simple de résumer l'évolution d'une maladie aussi hétérogène que la maladie d'Alzheimer. Longtemps associée au vieillissement normal, encore de nos jours une proportion significative de la population générale, mais aussi du monde de la santé, considère normal qu'une personne âgée se dégrade au plan cognitif. Notre connaissance du vieillissement normal et de la maladie d'Alzheimer a progressé de façon significative depuis 20 ans.

Pour mieux comprendre ce qu'est l'évolution de la maladie d'Alzheimer, il faut mieux connaître ce qu'est le vieillissement normal, d'autant plus que le vieillissement cognitif est, comme souligné précédemment, considéré comme péjoratif. Dans notre société occidentale, le vieux sage est tombé de son podium alors que dans d'autres sociétés il est consulté et son avis est considéré. Il est toutefois vrai que plusieurs de ces « sages »,

surtout s'ils ont plus de 80 ans, sont atteints de maladie d'Alzheimer et leur jugement est potentiellement déficient.

Notre connaissance de ce qu'est le vieillissement cognitif normal repose sur plusieurs études longitudinales qui, bien qu'imparfaites, nous permettent de comprendre les impacts pratiques du vieillissement (Tableau 1). Il y a deux volets de la cognition



Tableau 1 – VIEILLISSEMENT NORMAL

- Diminution attention divisée
- Difficulté au rappel libre
- Diminution capacité d'adaptation
- Intelligence fluide, qui implique raisonnement flexible et résolution de problèmes, décline avec le vieillissement
- Ralentissement de la performance des fonctions exécutives

principalement modifiés, soit l'intelligence fluide et les capacités attentionnelles.

L'intelligence fluide fait référence aux capacités d'adaptation, à l'apprentissage de nouveaux concepts et de nouvelles habiletés, par opposition à l'intelligence cristallisée qui réfère aux acquis et qui deviennent des automatismes. Il est démontré qu'avec l'âge, on devient moins adaptatif, de personnalité plus « rigide », dans un sens non péjoratif, et ainsi les changements brusques ou drastiques dans notre environnement peuvent entraîner des crises d'adaptation.

Les capacités attentionnelles consistent en des systèmes cognitifs permettant d'aller sélectionner à travers les intrants sensoriels ce qui est pertinent et de le traiter en mémoire pour le retenir. L'attention est la porte d'entrée de notre mémoire. On peut facilement focaliser son attention lorsqu'il n'y a pas d'interférences (attention focalisée), ou à l'inverse la tâche devient plus exigeante s'il y a des interférences (attention divisée). Chez la personne âgée, la performance en contexte d'attention divisée se dété-

riore de façon significative, ce qui explique en partie la diminution apparente de la mémoire avec l'âge.

On voit pourquoi on a cru que le vieillissement normal et la maladie d'Alzheimer ne font qu'un, car en stade de début d'une maladie d'Alzheimer, le tableau peut être similaire en apparence. Maintenant on reconnaît aussi un stade d'évolution pré Alzheimer appelé « Troubles Cognitifs Légers ». Il s'agit en fait d'une progression des atteintes cognitives, de sorte que si l'on fait une évaluation cognitive formelle, on constate des déficits sans qu'il y ait d'impacts sur le quotidien. Ce concept reste encore en évolution et les chercheurs sont à tenter de mieux le définir.

L'évolution vers la maladie d'Alzheimer consiste en un continuum entre la normalité et la maladie, la barre permettant de conclure à la maladie étant beaucoup déterminée en fonction des impacts sur les capacités fonctionnelles. Il y a diverses échelles et façons de définir un stade pour une personne malade, ce qui, à mon sens, représente plutôt mal la réalité de la population (Tableau 2). Tel que décrit pré-

Tableau 2 – ÉCHELLE DE DÉTÉRIORATION GLOBALE RÉSUMÉE

- Stade 1 – Asymptomatique
- Stade 2 – Atteinte cognitive subtile
- Stade 3 – Atteinte cognitive manifeste (démence légère)
- Stade 4 – Atteinte de activités de la vie domestique
- Stade 5 – Atteinte des activités de la vie quotidienne (démence modérée)
- Stade 6 – Apparition d'incontinence (atteinte cognitive sévère)
- Stade 7 – Atteinte motrice (démence sévère)



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

PROTÉGEZ-VOUS AVEC LA FIDUCIE FAMILIALE

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

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

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

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

**(514) 331-3434
1-888-3313434**

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



« L'évolution vers la maladie d'Alzheimer consiste en un continuum entre la normalité et la maladie, la barre permettant de conclure à la maladie étant beaucoup déterminée en fonction des impacts sur les capacités fonctionnelles. »

cédemment, il s'agit d'une condition hétérogène influencée par la scolarité, l'âge au début de la maladie, la morbidité et j'en passe.

Il y a au début du tableau clinique une exacerbation des modifications normales liées à l'âge avec, dans les premières années, des oublis bénins mais plus fréquents, parfois même humoristiques et, tel que décrit précédemment, une baisse de performance dans des contextes où les interférences sont multiples. Dans les premières années de la maladie, le patient devient fragile et aura des réactions disproportionnées ou inadéquates lorsqu'il est confronté à l'imprévu ou au changement. Deuils pathologiques, réactions dépressives, crises anxieuses et colères deviennent fréquents et entraînent de l'inconfort au patient et à ses proches.

L'individu sur le marché du travail éprouvera à ce stade de plus en plus de difficulté à fonctionner, il ne donne pas le même rendement et commet des erreurs, ce qui amène l'employeur à réagir. On offre à la personne des repos, on suspecte un épuisement professionnel. On lui propose même la retraite...

Chez le même individu, en société les conséquences sont moins perceptibles car le niveau d'atteinte se manifeste surtout dans les activités complexes sur les plans technique ou relationnel, alors que dans

les contacts au jour le jour l'atteinte passe pour du vieillissement normal. L'entourage des patients atteints de maladie d'Alzheimer minimise les déficits et ne les voit pas au début. Par contre, un observateur avisé constatera précocement des atteintes qui seront par ailleurs éludées par les proches.

La maladie progressant, les individus atteints commencent à présenter les manifestations plus typiques, soit les oublis flagrants et le manque de mots. Les oublis perdent leur caractère bénin et deviennent perturbateurs et « envahissants », c'est-à-dire répétitifs, dérangeants et ayant des conséquences. Le patient se répète, pose les mêmes questions 10-15 fois par demi-journée. Il oublie les rendez-vous, oublie de payer ses comptes, s'informe 30 fois par jour sur le devenir de tel ou tel proche, malgré les réponses diligentes des aidants qui commencent à s'inquiéter et à trouver cela « pesant ».

Le langage devient plus hésitant, les mots sont souvent sur le bout de la langue. Le patient regarde son aidant à la recherche de la réponse, ce qui est vrai aussi pour les oublis. Lors du discours, le patient prend des détours, décrit l'objet dont il veut parler. Il doit utiliser des périphrases pour se faire comprendre. Le langage s'appauvrit tant dans son contenu que dans sa forme.

À ce moment, le patient peut également commencer à avoir de la difficulté à effectuer ses activités de la vie domestique (AVD), soit la gestion financière, la cuisine, la conduite automobile et l'utilisation des appareils divers (micro-ondes, poêle, télécommande etc.).

De façon plus sournoise et plus fondamentale, c'est souvent à ce stade que l'autocritique s'émousse, c'est-à-dire que le patient ne prend plus conscience de ses déficits. Pour lui il n'y a pas de problèmes, sa mémoire est normale et les proches exagèrent! Selon la personnalité du patient, on le verra devenir de plus en plus en opposition avec son environnement et ses proches, ou autrement se retirer, devenir déprimé et plutôt apathique. La perte de l'autocritique représente pour moi l'atteinte cognitive avec le plus de conséquences pour l'aidant, car cela génère des comportements perturbateurs dont la gestion peut s'avérer stressante et épuisante pour l'aidant.

On reconnaît dans l'évolution de la maladie d'Alzheimer une phase d'accélération lors du passage du stade léger au stade plus modéré (**Graphique 1**). Paradoxalement, c'est à ce stade que l'on considère « léger » que la progression de la maladie peut prendre une tournure plus rapide avec des pertes fonctionnelles plus marquées.

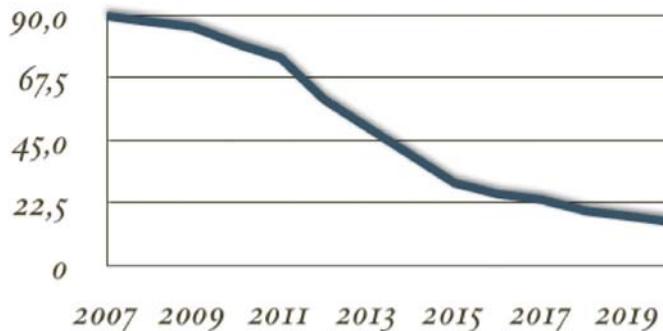
À partir d'ici, plusieurs familles réalisent qu'il se passe quelque chose, mais plusieurs n'agissent pas. Cette inaction résulte le plus souvent du malaise que génère l'attitude du proche. Camouflage par le conjoint, agressivité du patient, respect pour notre parent que l'on n'ose remettre en question, toutes ces raisons amènent les proches à fermer les yeux.

Par contre, à ce stade, les conséquences fonctionnelles se font plus marquées et les activités de la vie quotidienne (AVQ) s'en ressentent. Agencer les vêtements, le maquillage, noeud de cravate... toutes ces activités sont plus difficiles et moins bien réussies. L'initiative pour l'hygiène s'émousse et cela commence être apparent. La mémoire se dégrade de façon marquée, on oublie les rendez-vous, on se répète beaucoup, on perd les objets et pire encore, on soupçonne les proches de nous voler. La conduite automobile est dangereuse et la gestion financière... absente. Les comptes ne sont plus payés et le patient devient à risque d'abus financier.

À ce niveau d'évolution, les proches sont alertés et l'on doit intervenir pour supporter le patient et les aidants si l'on désire le maintenir dans son milieu naturel. Il faut évaluer l'aptitude, la nature des biens et, selon le cas, mettre en vigueur un régime de protection (homologation de mandat ou curatelle privée).

La maladie en est à un stade « modéré » et, à partir de ce moment, la progression est plus imprévisible. Certains patients évoluent lentement et restent surtout atteints sur le plan fonctionnel avec une dégradation de plus en plus marquée des AVQ.

GRAPHIQUE 1



L'habillement et l'hygiène doivent être assumés par l'entourage, d'autant plus que l'incontinence urinaire commence à être de plus en plus présente. Le patient est passablement atteint au plan cognitif, l'autocritique est disparue et le patient peut ne plus reconnaître ses proches.

Dans un autre ordre d'idées, un nombre élevé de patients présentent dans ces stades dits « modérés » des troubles du comportement et de l'humeur qui ont un impact très significatif sur le patient et ses aidants.

Globalement, la capacité à assumer les divers accès de la vie quotidienne s'estompe et le patient doit être pris en charge et être encadré de plus en plus. Le patient reste en relation avec l'environnement, il a une vie affective qui peut être riche, quoique très teintée par le passé. Les souvenirs récents sont émoussés, voire effacés, de sorte que les souvenirs anciens font intrusion dans le présent. Le patient mélange les générations dans les proches, veut retourner chez lui mais la maison à laquelle il fait référence est celle où il habitait il y a 20 ans!

Enfin, après un nombre variable d'années (5 à 10 ans), on entre en phase de maladie sévère avec une détérioration qui, à partir de ces stades, se caractérise par une involution plus lente mais plus fondamentale, de sorte que l'être cher que l'on a connu est dans le fond... parti. Comme aidant, il reste à accompagner notre proche malade dans une dimension plus affective, car même à ces stades le patient reste un être humain qui ressent l'anxiété, la peine, la douleur...

Ainsi, comme soignant, nous devons ne pas perdre de vue que la personne malade qui vit les stades avancés de cette terrible maladie mérite de recevoir toute l'attention et l'humanité à laquelle elle a droit pour tenter de lui assurer une fin de vie digne et respectueuse de ce qu'elle a été et a apporté à notre société. ■

« Certains patients évoluent lentement et restent surtout atteints sur le plan fonctionnel avec une dégradation de plus en plus marquée des AVQ. »

« Enfin, après un nombre variable d'années, on entre en phase de maladie sévère avec une détérioration qui, à partir de ces stades, se caractérise par une involution plus lente mais plus fondamentale. »





Alain Robillard,
MD FRCPC
Neurologue,

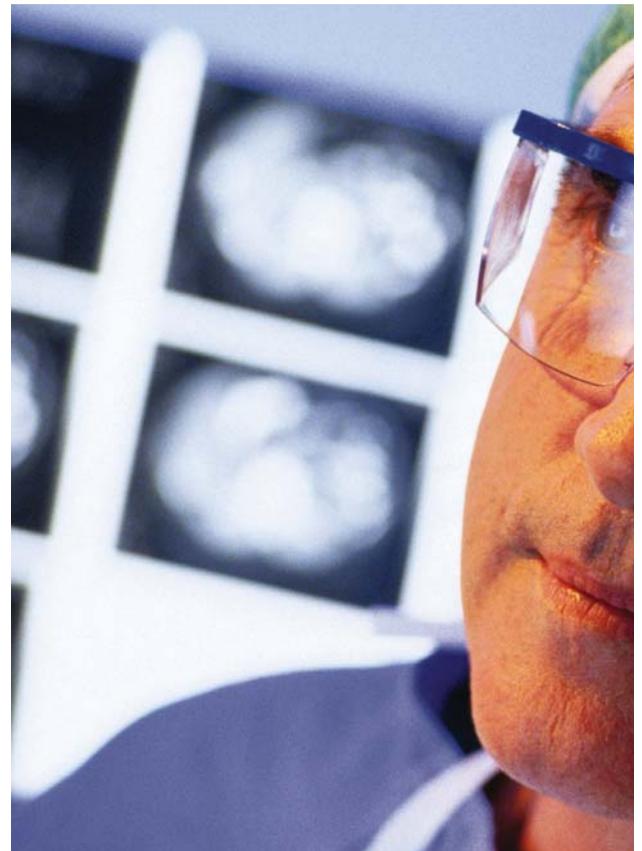
*Clinique de la Mémoire,
Professeur Adjoint
de Clinique, Université
de Montréal et Hôpital
Maisonneuve-Rosemont*

LE TRAITEMENT DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

LA MALADIE D'ALZHEIMER (MA) A ÉTÉ DÉCRITE IL Y A MAINTENANT PLUS D'UN SIÈCLE ET DEVIENT DE PLUS EN PLUS UN DIAGNOSTIC FRÉQUENT FACE À UN SUJET ÂGÉ AUX PERFORMANCES COGNITIVES GRADUELLEMENT DÉFAILLANTES. ACTUELLEMENT, IL Y A PLUS DE 250 000 PATIENTS ATTEINTS DE DÉMENCE AU CANADA, ET AVEC LE VIEILLISSEMENT DE LA POPULATION, CE CHIFFRE TRIPLERA DANS LE PROCHAIN QUART DE SIÈCLE. IL S'AGIT DONC D'UNE VÉRITABLE ÉPIDÉMIE.

Le diagnostic de la maladie implique essentiellement une altération progressive de la mémoire à court terme, associée à l'atteinte d'au moins une autre fonction mentale supérieure chez un patient dont la vigilance n'est pas altérée, le tout ayant une répercussion sur les activités professionnelles ou quotidiennes du patient.

Bien que la cause exacte de cette maladie dégénérative qu'est la MA ne soit pas connue (et il y a probablement une convergence de facteurs contributifs responsables), les résultats neuropathologiques sont bien connus (**Tableau 1**). Ces dernières années, on a de plus reconnu que plusieurs facteurs de risque pour les atteintes vasculaires cérébrales étaient également impliqués dans la surve-



nue de la MA : l'hypertension, l'hypercholestérolémie et le diabète sont entre autres des facteurs qui augmentent les risques de MA. Mais du même coup, la reconnaissance de l'existence de ces facteurs de risque ouvre la porte à des traitements de prévention de la démence bien avant que les symptômes ne soient présents. Retarder la survenue dans la population de la MA de 5 ans équivaldrait à en diminuer la prévalence de moitié. Il incombe donc au médecin de famille de faire le dépistage de ces facteurs de risques vasculaires, et le bénéfice ajouté au traitement sera éventuellement une réduction de la prévalence en population de la MA, et des démences mixtes avec une composante vasculaire.

La physiopathologie de la MA fait l'objet d'hypothèses nombreuses depuis fort longtemps, mais le mécanisme de survenue des marqueurs pathologiques que sont les foyers de dégénérescence neurofibrillaire (DNF) et les plaques amyloïdes (PA) est assez bien identifié (**Tableau 2**). Il semble exister une cascade de réactions biochimiques depuis le clivage d'une protéine transmembranaire (l'APP, ou *Amyloid Precursor Protein*) en fragments aBeta qui, sous l'influence de diverses conditions toxiques, se polymérise pour donner naissance aux plaques amyloïdes. L'autre marqueur de la MA, les foyers de dégénérescence neurofibrillaire, semble plutôt dû à une réaction d'hyperphosphorylation d'une protéine composante normale du cytosquelette neuronal : la protéine Tau. La présence en quantité abondante de ces deux stigmates de la MA est grossièrement reliée (surtout dans le cas des foyers de DNF) au degré d'atteinte clinique. La survenue de ces deux marqueurs est également reliée à la disparition neuronale et à une baisse de connexions inter neuronales (baisse de la densité synaptique), et une réduction de l'activité cholinergique dans certaines régions du cerveau.

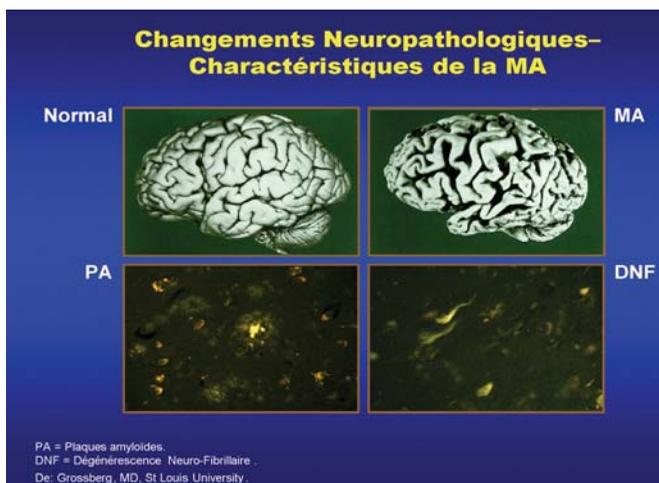


Tableau 1 : Les changements classiques de la MA : Atrophie cérébrale, perte neuronale et accumulation de plaques amyloïdes et de foyers de dégénérescence neuro-fibrillaire (microphotographies en fluorescence).



Apparaissait par la suite le donepezil, le premier inhibiteur relativement sélectif de l'Acétyl Cholinestérase, fruit de la recherche conjointe d'Eisai et de Pfizer, il y a plus de 10 ans. Cette molécule, à prise quotidienne et sans grands effets secondaires donnait de nets résultats sur les fonc-

Les traitements pharmacologiques actuels sont apparus depuis quelques années dans la foulée, justement, de cette observation que dans les cerveaux de patients atteints de MA, on notait un déficit en AcétylCholine (ACh), un neurotransmetteur localisé particulièrement aux régions corticales du cerveau impliquées dans la MA (Tableau 3). Les neuroanatomistes nous ont ensuite démontré qu'un groupe de cellules du tronc cérébral, appelé Noyau Basal de Meynert, disparaissait hâtivement dans le cours de la MA (Tableau 4). Or, ces cellules synthétisent une enzyme nécessaire à la synthèse de l'ACh, la choline acétyl transférase, qu'elles acheminent à certaines zones corticales tels les cortex temporaux et pariétaux qui peuvent alors procéder à l'élaboration intra neuronale de l'ACh, qui permettra la communication inter neuronale (Tableau 5). Ces observations ont conduit aux premiers essais thérapeutiques de remplacement de l'ACh, lesquels ont initialement connu des échecs, soit parce que la durée d'action des molécules était trop courte, leur mode d'action n'était pas assez sélectif ou que leur mode d'administration (songez aux essais historiques avec des réservoirs intracrâniens...) était doté de complications inacceptables.

Au début des années 1980, le premier essai randomisé à double insu utilisant une molécule relativement sélective, cette fois non pas pour le remplacement de l'ACh, mais plutôt pour l'inhibition de sa dégradation : la tacrine (commercialisée sous le nom de Cognex), premier inhibiteur de l'Acétyl Cholinestérase (iChE), donnait des résultats positifs sur les fonctions cognitives et la mémoire. Seul problème, l'effet secondaire, survenant dans un fort pourcentage de cas, de toxicité hépatique, en limitait grandement l'utilisation. Néanmoins, cette molécule a ouvert une nouvelle avenue thérapeutique que d'autres ont rapidement suivi.

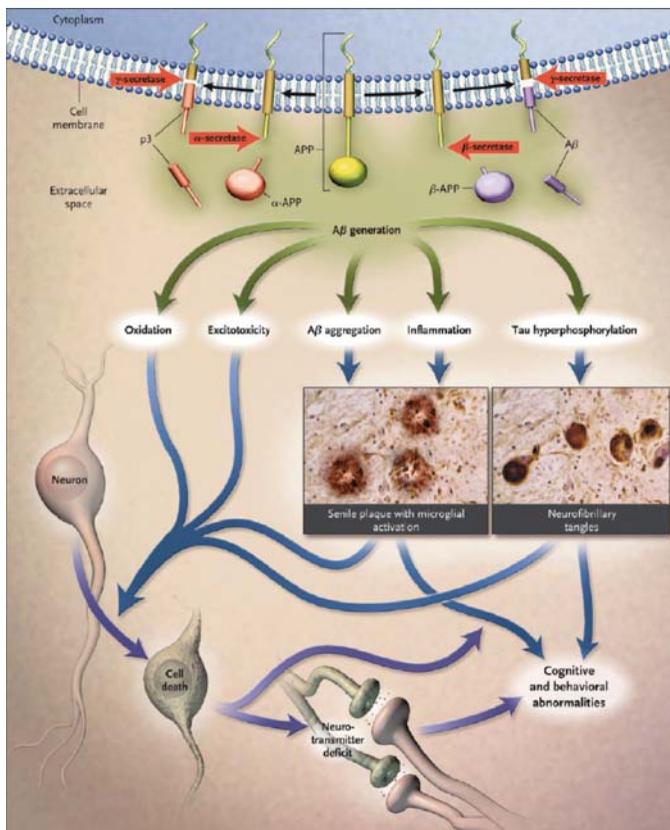


Tableau 2 : Cascade des événements conduisant à la formation de plaques amyloïdes et de foyers de dégénérescence neurofibrillaire.

Cummings, J. L. "Alzheimer's disease." *N Engl J Med* 351(1): 56-67, (2004)

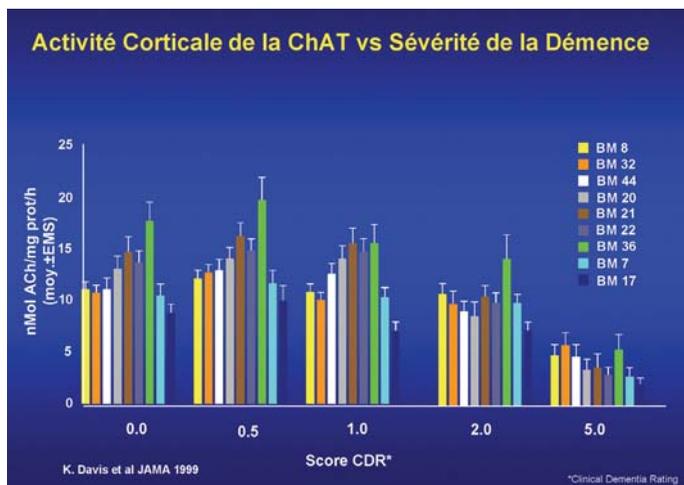


Tableau 3 : Corrélation entre l'activité de l'acétylCholine transférase (ChAT), obtenue au post mortem.

Le Système Cholinergique Innervé les Régions Associées avec la Mémoire et l'Apprentissage

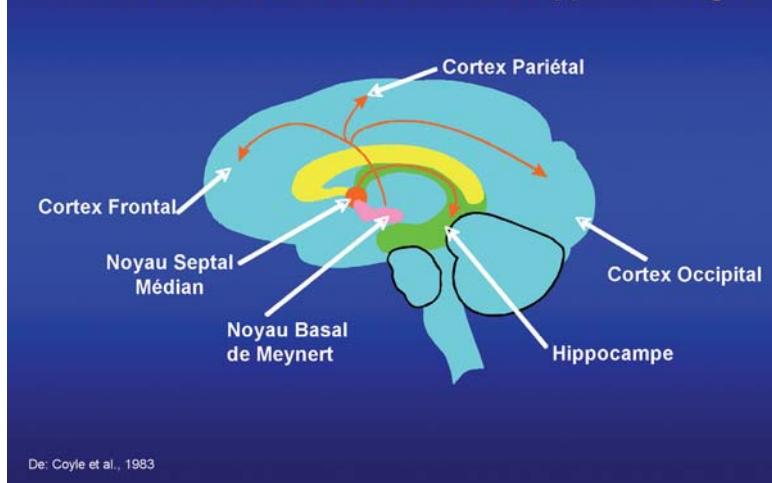


Tableau 4 : L'hippocampe et le cortex sont les principales aires cérébrales qui participent aux facultés de la mémoire et de l'apprentissage. Les neurones cholinergiques (véhiculant l'AChT) cheminent du noyau médian septal à l'hippocampe, et du noyau basal de Meynert au cortex (Coyle et coll., 1983).

L'hippocampe participe au premier stade de la pathologie de la MA. Un grand nombre de plaques et d'écheveaux neurofibrillaires se constituent dans cette région. L'innervation cholinergique varie selon les aires cérébrales – c'est dans l'amygdale et l'hippocampe que l'on trouve la plus grande densité d'axones cholinergiques, alors que la densité la plus faible des projections cholinergiques est observée dans le cortex visuel primaire.

L'acétylcholine dans la maladie d'Alzheimer

Synthèse du neurotransmetteur acétylcholine

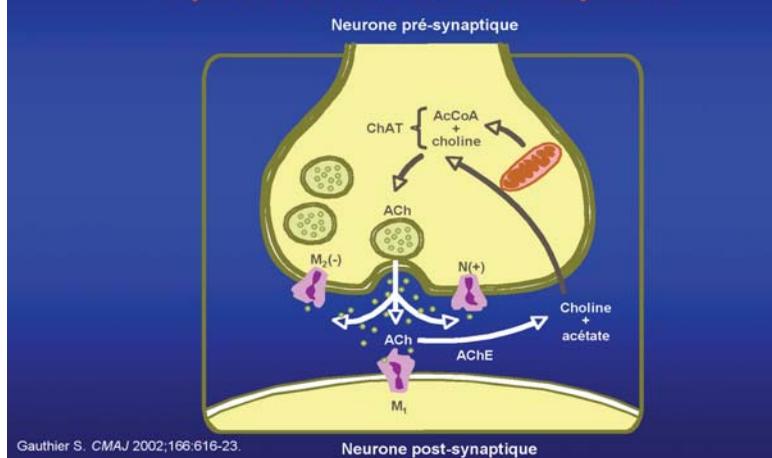


Tableau 5 : Synthèse de l'Acétylcholine.

Ce tableau montre la synthèse du neurotransmetteur acétylcholine (ACh) à partir de l'acétylcoenzyme A (AcCoA) et de la choline par l'entremise de l'enzyme choline-acétylase (ChAT). L'acétylcholine est sécrétée dans la fente synaptique et agit en plusieurs points, notamment au niveau des récepteurs nicotiques (N) et muscariniques de type 2 (M₂) pré-synaptiques, ce qui exerce une action positive (+) et négative (-) sur la libération subséquente de l'acétylcholine — et sur les récepteurs muscariniques de type 1 (M₁) post-synaptiques. L'acétylcholinestérase (AChE) décompose l'acétylcholine en choline et en acétate.

Les inhibiteurs de la cholinestérase agissent en ralentissant la décomposition biochimique de l'acétylcholine, ce qui prolonge la neurotransmission cholinergique. À mesure que la maladie d'Alzheimer progresse, les taux d'acétylcholinestérase diminuent.

tions cognitives et le fonctionnement global des patients étudiés. Puis dans les années suivantes sont apparus la galantamine et la rivastigmine, respectivement issues des programmes de recherche clinique de Janssen-Ortho et de Novartis. Ces 3 médicaments ont en commun d'inhiber l'Acétyl Cholinestérase et ainsi de prolonger l'efficacité de l'ACh persistante au cerveau. La galantamine est en plus un stimulant des récepteurs nicotiques pré synaptiques, ce qui « renforce » en quelque sorte son effet cholinergique. La rivastigmine possède elle aussi un second mécanisme d'action, en plus d'inhiber l'AChE, elle inhibe une seconde enzyme impliquée dans la dégradation de l'ACh, soit la Butyryl Choline Estérase, dont le rôle devient plus important au fur et à mesure que la maladie s'aggrave. La galantamine est aussi maintenant une molécule à prise un quotidienne, alors que la rivastigmine s'administre deux fois par jour après les repas. D'ailleurs, dans tous les cas, ces trois médicaments devraient toujours être administrés sur un estomac plein, puisque les effets secondaires sont essentiellement d'ordre gastro-intestinaux. Une formulation d'administration par timbre cutané devrait bientôt être disponible dans le cas de la rivastigmine, rendant la compliance et la tolérabilité des effets secondaires meilleures.

Tout récemment, la memantine s'est jointe à notre arsenal thérapeutique. Son mécanisme d'action est cependant différent des iChE. Il s'agit d'un inhibiteur de l'acide glutamique, autre neurotransmetteur du cerveau, excitateur celui-là. La memantine agit comme antagoniste des récepteurs NMDA, et bloque l'action « exagérée » du glutamate notée dans le cerveau de patients atteints de MA. Il s'agit d'un médicament à prise bi quotidienne et dont la littérature scientifique ne recommande l'utilisation que pour les formes modérées à sévère de la MA. Il s'emploie le plus souvent en combinaison avec un iChE plutôt qu'en remplacement de ce dernier, obtenant ainsi un effet synergétique (Tableau 6).

COMBIEN DE TEMPS CES MÉDICAMENTS SONT-ILS EFFICACES?

Le devis de la plupart des études étant de 6 mois, l'impression laissée au public en général est que ces molécules ne sont efficaces que pour 6 mois d'amélioration symptomatique. Or il n'en est rien : on a appris avec l'expérience et le prolongement des études en phases ouvertes que les iChE, même s'il s'agit de traitements symptomatiques, conservent leur efficacité tout au long de la durée de la MA. À tout moment les patients traités sont cliniquement mieux que ceux qui ne reçoivent pas de traitement pour une même durée de maladie. De plus, l'effet symptomatique des médicaments ne se mesure pas uniquement à l'aide des tests de mémoire au chevet comme le *Mini Mental State Examination* (MMSE), puisque très souvent ce test en particulier est inhabile à détecter l'effet « global » ou « activateur » rapporté par les familles, et qui constitue une amélioration pour le patient. De



même, le retrait brutal d'un médicament de la classe des iChE est souvent associé à un effet de sevrage avec exagération des symptômes du patient. C'est ce qui a conduit à la recommandation de la 3^e Conférence Consensus Canadienne sur le Diagnostic et le Traitement des Démences (CCCDTD 2006) de maintenir ces traitements en fonction d'une qualité de vie préservée.

QUE FAIRE AVEC LES TROUBLES DU COMPORTEMENT ASSOCIÉS À LA MA?

Il faut savoir que ce ne sont pas tous les patients avec MA qui présentent des troubles du comportement « dérangeants », mais que plus la maladie progresse, plus il y a de chances que ces perturbations surviennent. D'une façon générale, on essaiera toujours d'identifier quel est l'événement déclencheur des troubles du comportement et d'agir sur ce déclencheur plutôt que sur les effets. Les iChE ont un effet léger sur les troubles du comportement de la MA, mais quelques fois il faut avoir recours aux neuroleptiques. La discussion de leur rôle dans le traitement des perturbations du comportement dues à la MA est un sujet de revue en soi, et ne peut être discutée ici. Mentionnons simplement que l'utilisation des neuroleptiques doit toujours se faire à petites doses, et pour de courtes durées, de façon à minimiser les risques d'effets secondaires (CCCDTD 2006).

QUELLE EST LA PLACE DES PRODUITS « NATURELS » DANS LE TRAITEMENT DE LA MA?

Pour l'instant, il n'existe aucun produit naturel qui ait été soumis à une étude randomisée à double insu contre placebo et qui ait démontré de l'efficacité pour le traitement des symptômes ou le ralentissement de l'évolution de la MA. Une vaste étude sur le Ginkgo Biloba est actuellement en marche aux États-Unis, mais les résultats ne seront connus que dans quelques années. De même, les suppléments vitaminiques, en particulier la vitamine E, ne sont pas recommandés (CCCDTD 2006).

Médicaments Disponibles pour la MA

Rx	Sélectivité	T _{1/2}	Dose Initiale	Dose minimale efficace	Dose usuelle recommandée (mg)
Donepezil	iAChE	Approx. 70 h	5 q am	5 q am	5-10 mg/die
Galantamine	iAChE & modulateur nicotinique	7-10 h	8 mg ER die	16 mg ER die	16/24 mg/jr
Rivastigmine	iAChE & iBuChE	1-2 h	1.5 mg bid	3 mg bid	3-6 mg bid
Memantine	Antagoniste NMDA	60-80h	5 mg	10 mg	10 mg bid

Tableau 6 : Les traitements actuellement disponibles pour la maladie d'Alzheimer.

CONCLUSION

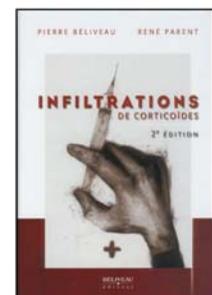
Nous ne disposons pas encore de traitements qui puissent arrêter complètement l'évolution de la MA, mais les médicaments actuels sont un premier pas nécessaire vers des traitements qui, dans l'avenir, seront basés sur leur action « plus tôt » dans la cascade des événements entraînant les dommages irréversibles au cerveau. Il y aura toujours place pour ces traitements à visée symptomatique tout de même. ■

INFILTRATIONS DE CORTICOÏDES

Un ouvrage pour aider tous ceux qui pratiquent ces techniques et qui sera particulièrement utile aux médecins qui s'intéressent à la médecine du sport et au traitement des blessures athlétiques.

Ces techniques sont décrites selon un protocole simple et facile à utiliser. Les étapes sont bien identifiées ainsi que le choix des produits et de l'aiguille. Chaque technique est illustrée d'une photographie et d'un dessin accompagné de repères anatomiques qui permettent de visualiser le trajet de l'aiguille et d'éviter de toucher les éléments neurovasculaires avoisinants.

Ces protocoles techniques sont précédés de notions indispensables concernant les indications, les contre-indications et les complications de l'usage des corticoïdes en injection.



978-2-89092-381-2

32 techniques plus couramment utilisées

D^S Pierre Béliveau et René Parent

2^E ÉDITION

BÉLIVEAU
é d i t e u r

Tél. : (514) 253-0403 – Téléc. : (514) 253-2714
admin@beliveauediteur.com – www.beliveauediteur.com



**Fadi Massoud, M.D.,
CSPQ, FRCPC
Interniste-gériatre**

*Professeur adjoint de
clinique, Département
de médecine de
l'Université de Montréal*

*Directeur scientifique
de la Clinique des troubles
de la mémoire*

*Centre Hospitalier de
l'Université de Montréal
(CHUM)*

*Hôpital Notre-Dame
Service de gériatrie*

*« Actuellement,
il est possible
de poser un
diagnostic
clinique précoce
relativement
précis, et plusieurs
traitements à visée
symptomatique sont
disponibles. »*



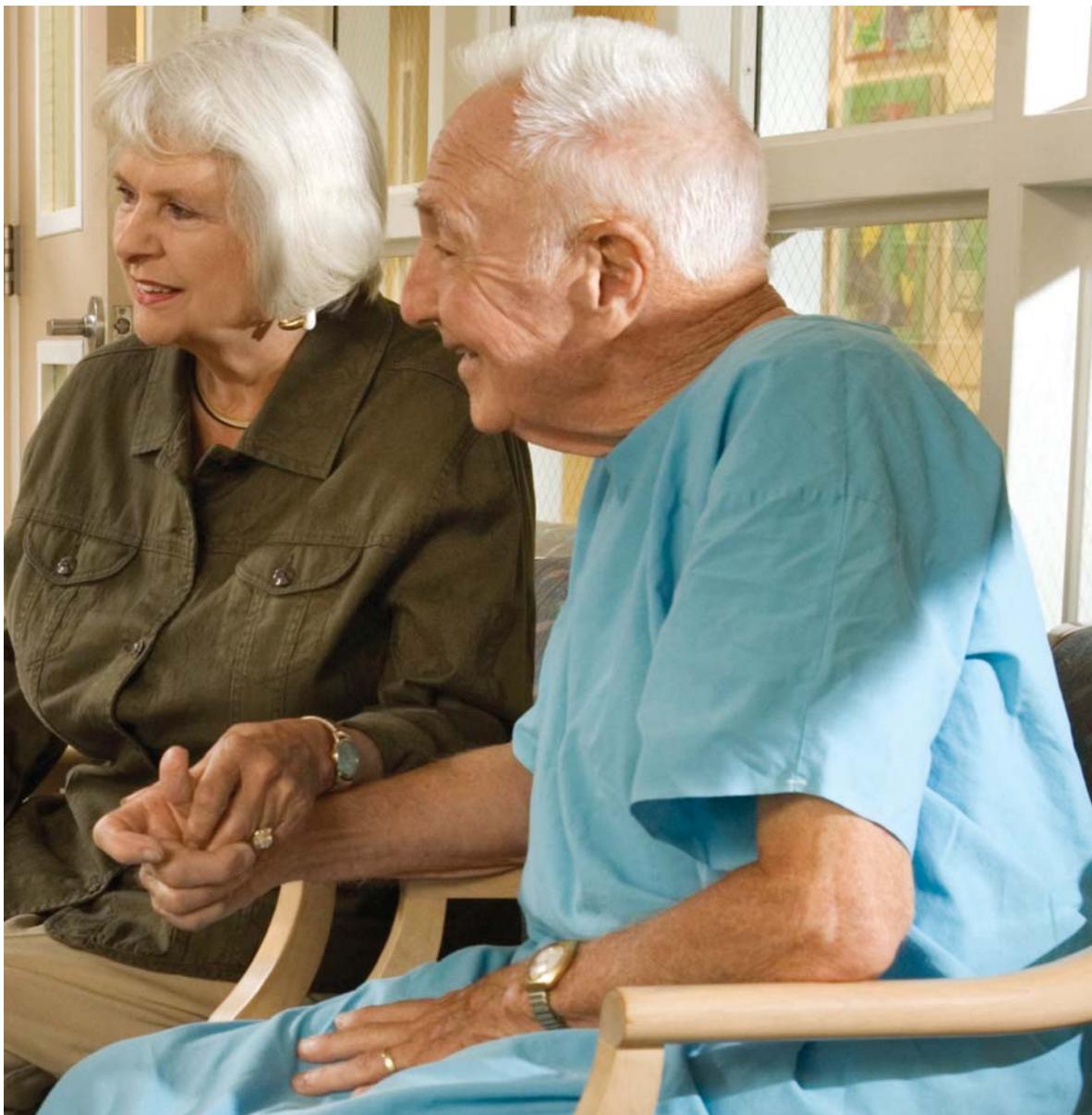
QUE NOUS RÉSERVE L'AVENIR DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

INTRODUCTION

Plus de cent ans après la description princeps du D^r Alois Alzheimer, nos connaissances de la maladie qui porte son nom ont bien évolué. Actuellement, il est possible de poser un diagnostic clinique précoce relativement précis, et plusieurs traitements à visée symptomatique sont disponibles.

Cet article portera sur l'avenir du traitement de la maladie d'Alzheimer (MA). Le traitement peut être d'ordre non pharmacologique ou pharmacologique et peut s'appliquer en prévention primaire, secondaire ou tertiaire (**Figure 1**). Une intervention en **prévention primaire** vise les individus totalement asymptomatiques et qui sont à risque élevé de

développer la maladie en raison de leur âge ou de leur histoire familiale, par exemple. En **prévention secondaire**, les individus qui présentent des symptômes précoces de la maladie sont ciblés. Une phase « pré-clinique » de la démence est actuellement identifiée sous le vocable de déficits cognitifs légers (DCL) (*Mild Cognitive Impairment*, ou MCI). Cette entité désigne les individus avec des déficits cognitifs objectifs mais qui ont peu de répercussions fonctionnelles. La **prévention tertiaire** vise les individus touchés par une démence diagnostiquée, et l'objectif principal est le soulagement de la symptomatologie et la réduction de la charge qu'elle représente. Les préventions primaire et secondaire sont celles qui pourraient potentiellement avoir le plus de répercussions humaines et



économiques, surtout en termes de réduction de la prévalence de la maladie. Tous les traitements spécifiques disponibles actuellement pour le traitement de la maladie d'Alzheimer sont symptomatiques et visent la stabilisation ou l'amélioration légère des symptômes, et n'ont pas de potentiel modificateur de l'évolution.

APPROCHES NON PHARMACOLOGIQUES

Les approches non pharmacologiques désignent les interventions cognitives ainsi que l'entraînement physique (1, 2). Pour ce qui est des **interventions cognitives**, plusieurs études épidémiologiques suggèrent que la participation à des activités stimulantes intellectuellement est associée à une diminution de l'incidence de la démence, et de la détérioration cognitive chez des individus normaux. En prévention primaire, des études impliquant une « intervention cognitive » semblent bénéfiques chez des individus âgés en bonne santé. En prévention secondaire, plusieurs études pilotes d'interventions cognitives chez des individus avec DCL suggèrent des bénéfices cognitifs ainsi qu'au niveau de l'humeur. En prévention tertiaire, des données préliminaires suggèrent que

des interventions cognitives ajoutées au traitement pharmacologique de la démence apportent des bénéfices additionnels au niveau cognitif et de l'humeur. Ces données sont encourageantes, mais nécessitent l'implication d'équipes hautement expérimentées et un investissement de temps considérable. Des études à plus grande échelle seront à surveiller dans les prochaines années. En attendant, les personnes âgées normales et les individus avec DCL sont fortement encouragés à participer à des activités intellectuellement et socialement stimulantes dans une optique de prévention et de maintien d'habitudes de vie saine.

Plusieurs études d'observation suggèrent une association entre **l'exercice physique** et la diminution de l'incidence de déficits cognitifs. Quelques études d'intervention suggèrent des bénéfices cognitifs de certains programmes d'exercice physique structurés chez des individus avec déficits cognitifs. En attendant des données plus probantes, les personnes âgées normales sont encouragées à demeurer physiquement active dans un cadre de prévention générale et de maintien des habitudes de vie saine.

« Les personnes âgées normales et les individus avec DCL sont fortement encouragés à participer à des activités intellectuellement et socialement stimulantes dans une optique de prévention et de maintien d'habitudes de vie saine. »

« Considérant que les facteurs de risques vasculaires influencent l'apparition et l'expression des déficits cognitifs, ils devraient être dépistés précocement et traités de façon optimale en prévention primaire, secondaire et tertiaire de MA. »



« Les prochaines années verront probablement l'arrivée du ou des premières interventions modifiant potentiellement l'évolution de la maladie avec des bénéfices humains et économiques considérables. »

APPROCHES PHARMACOLOGIQUES

Prévention vasculaire

La majorité des facteurs de risque vasculaires sont actuellement reconnus comme des facteurs de risque de détérioration cognitive et de MA. Des études de prévention primaire démontrent que le traitement optimal de l'hypertension artérielle réduit l'incidence de démence et de détérioration cognitive chez des individus ayant déjà subi un événement cérébrovasculaire (1). Les données sont moins probantes pour ce qui est du traitement de l'hyperlipidémie et du diabète, quoique les études épidémiologiques semblent les associer clairement aux déficits cognitifs. Considérant que les facteurs de risques vasculaires influencent l'apparition et l'expression des déficits cognitifs, ils devraient être dépistés précocement et traités de façon optimale en prévention primaire, secondaire et tertiaire de MA.

Stratégies anti-amyloïdes

Les données physiopathologiques récentes suggèrent que les plaques amyloïdes seraient responsables, du moins en partie, des manifestations éventuelles de la maladie (3). Plusieurs étapes mènent éventuellement à l'organisation de la substance amyloïde bêta en plaques dans le cerveau des individus souffrant de la MA (Figure 2). L'*Amyloid Precursor Protein* (APP) subit les effets de trois com-

plexes enzymatiques, les alpha, bêta, et gamma-sécrétases. La voie de l'alpha-sécrétase mène à la déposition de fragments solubles et « bénins » d'amyloïde. Les voies de la bêta et gamma-sécrétases mènent à la déposition de fragments d'amyloïde à poids moléculaire plus élevé, et insolubles, qui s'organisent ultimement en plaques. Dans ce contexte, plusieurs interventions visant la modulation de cette « cascade amyloïde » sont proposées pour modifier potentiellement l'évolution de la maladie, surtout en préventions primaire et secondaire (4).

Une première approche serait par **modulation des secrétases**. Plusieurs inhibiteurs ou modulateurs de la gamma-sécrétase sont actuellement à l'étude en phases I à III (exemple : R-flurbiprofen). Des stimulateurs de l'alpha-sécrétase sont aussi en développement dans des modèles animaux. Des **approches immunologiques** sont également proposées. L'objectif de ces interventions serait de stimuler la production d'anticorps spécifiques capables de « nettoyer » la substance amyloïde des régions corticales affectées dans la MA. Une étude pilote avec un vaccin anti-amyloïde chez des patients avec MA fut interrompue précocement en raison du développement de plusieurs cas de méningoencéphalites. Cependant, certains individus ayant présenté une réponse immunologique persistante au vaccin ont vu leur charge amyloïde diminuer à la neuropathologie. D'autres stratégies d'immunisation active sont actuellement à l'étude. Des études pilotes d'immunisation passives chez des patients avec MA, par l'infusion d'immunoglobulines intraveineuses, sont en cours aux États-Unis et en Europe. Des interventions visant **l'inhibition de la polymérisation** de l'amyloïde sont actuellement en développement. Un des ces produits, le tramiprosate, très prometteur lors des études de phases I et II, a démontré des résultats plus modestes en phase III et n'a pas obtenu l'approbation de la *Food and Drug Administration*. Une étude avec ce produit est toujours en cours en Europe.

Stratégies anti-tau

Les enchevêtrements neurofibrillaires, autre stigmate typique de la MA à la neuropathologie, sont constitués de l'hyperphosphorylation de la protéine tau. Plusieurs systèmes enzymatiques modulant cette réaction ont été identifiés et constituent actuellement des cibles d'intervention dans les modèles animaux de la MA (5).

Autres

D'autres produits sont à l'étude actuellement dont les **statines** pour leurs effets pléiotropiques et potentiellement modulateurs de la déposition d'amyloïde, les **modulateurs des récepteurs à glutamate** et certains **antioxydants** (Gingko biloba).

UN CHOIX JUDICIEUX !

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

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

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

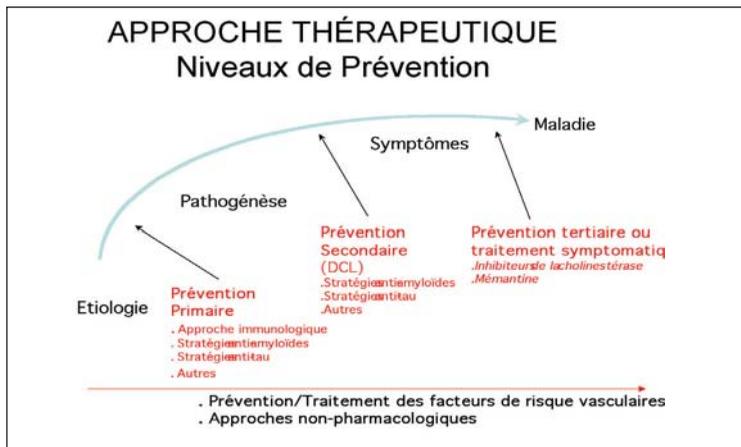
Krilex

La puissance curative de l'océan



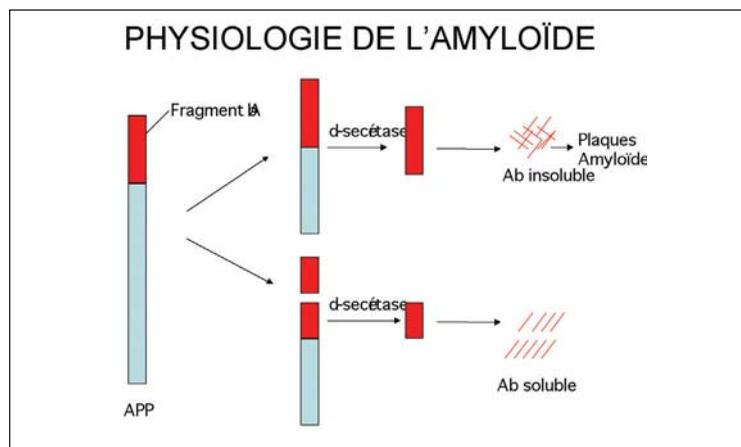
Pour information: 514.633.9119
sans frais: 1.888.733.9119
www.krilex.com

Figure 1



DCL : Déficits cognitifs légers

Figure 2



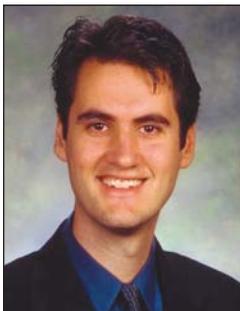
APP : Amyloid Precursor Protein

CONCLUSION

La MA est une maladie pour laquelle plusieurs options thérapeutiques symptomatiques existent actuellement. Le domaine de la recherche n'a jamais été aussi riche en candidats thérapeutiques potentiels. Les prochaines années verront probablement l'arrivée de ou des premières interventions modifiant potentiellement l'évolution de la maladie avec des bénéfices humains et économiques considérables. ■

RÉFÉRENCES

- 1) Massoud F., Déficits Cognitifs Légers (DCL). Dans Arcand M, Hébert R, Précis Pratique de Gériatrie, 3^e édition, p. 245-255, Edisem/Maloine 2007.
- 2) Massoud F., Belleville S., Kirk J., Chertkow H., Nasreddine Z., Joanette, et al. *Mild cognitive impairment and cognitive impairment, no dementia : Part B, therapy – Background article for the Third Canadian Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Dementia. Alzheimer's & Dementia*, In Press 2007.
- 3) Selkoe DJ., *Toward a comprehensive theory for Alzheimer's disease. Hypothesis: Alzheimer's disease is caused by the cerebral accumulation and cytotoxicity of amyloid beta-protein.* Ann NY Acad Sci 2000;924 :17-25.
- 4) Aisen PS., *The development of anti-amyloid therapy for Alzheimer's disease: from secretase modulators to polymerisation inhibitors.* CNS drugs 2005;19 :989-996.
- 5) Schenk D., Carrillo MC, Trojanowski JQ., *Cytoskeletal modulators and pleiotropic strategies for Alzheimer drug discovery.* Alzheimer's & Dementia. 2006;2 :275-281.



Frédéric Calon,
Pharmacien Ph.D.

Centre de recherche en
endocrinologie
moléculaire et
oncologique,
Centre de recherche du
Centre hospitalier de
l'Université Laval
(CRCHUL)

Faculté de pharmacie,
Université Laval

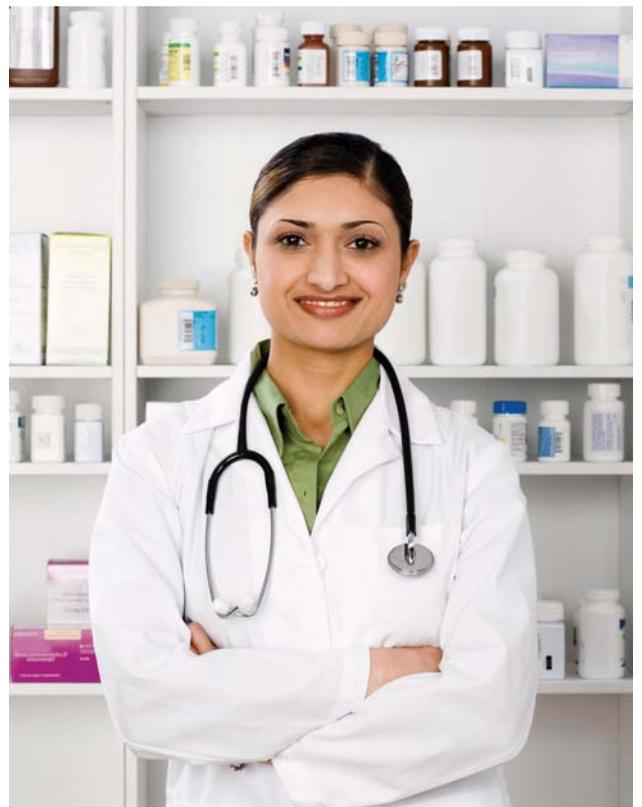
« Appuyés par des études précliniques, les acides gras polyinsaturés oméga-3 ou le curcumin font l'objet d'études cliniques prometteuses actuellement. Des facteurs environnementaux comme l'exercice mental et physique pourraient aussi jouer un rôle bénéfique significatif. »

SOINS PHARMACEUTIQUES DE LA MALADIE D'ALZHEIMER : LE MEILLEUR EST À VENIR

LORSQUE L'ON COMPARE LA MALADIE D'ALZHEIMER AVEC D'AUTRES PATHOLOGIES À FORTE PRÉVALENCE, FORCE EST DE CONSTATER QUE L'ARSENAL THÉRAPEUTIQUE DISPONIBLE EST MALHEUREUSEMENT BIEN RÉDUIT.

Cela est dû entre autres à la complexité de la maladie, mais aussi à sa relative « jeunesse » en termes de connaissances biomédicales. En effet, il y a trente ans, nos connaissances se résumaient aux observations neuropathologiques rapportées au début du XX^e siècle par le psychiatre Alois Alzheimer. Nos connaissances ont heureusement progressé de façon impressionnante depuis le début des années 80 au moment où le terme « maladie d'Alzheimer » a été introduit dans le DSM-III.

Bien que les causes précises de la maladie demeurent inconnues, les neuropathologistes suspectent depuis longtemps un lien entre les plaques amyloïdes et la maladie d'Alzheimer. Au début des années 80, des efforts de recherche ont mené à l'identification du peptide A β comme la première composante des plaques amyloïdes. Néanmoins, les données reliant ces marqueurs pathologiques et la maladie d'Alzheimer demeurent essentiellement corrélatives. Bien que l'on sache que ces « plaques séniles » sont présentes dans le cerveau de patients ayant souffert de la maladie d'Alzheimer, la séquence temporelle de leur formation et leur rôle causal ne sont pas encore bien définis. Étrangement, on retrouve ces marqueurs aussi chez des patients sans atteinte cognitive ou souffrant d'autres maladies neurodégénératives. Par ailleurs, le peptide A β présente la particularité de pouvoir former des agrégats de taille multiple et son rôle physiologique « normal » demeure méconnu. Par contre, dans ce tableau obscur, une chose est sûre et la maladie d'Alzheimer ont en commun qu'elles contribuent à augmenter la production du peptide A β ₄₂. De même, à peu d'exceptions près, le peptide A β ₄₂ est retrouvé en quantité anormalement élevée *post mortem* chez les patients à qui l'on a diagnostiqué la maladie d'Alzheimer. Conséquemment, les interventions thérapeutiques qui suscitent le plus d'espoir actuellement s'attaquent à cette surproduction d'A β (**Tableau 1**). Le **Figure 1** illustre les principales stratégies envisagées incluant les inhibiteurs de bêta et gamma sécrétases. À l'été 2007, la compagnie Neurochem de Laval a présenté les données des études cliniques nord-américaines de phase III sur le tramiprosate (Alzhemed^{MD}) qui, malheureusement, ne



démontrent pas l'efficacité de ce produit développé en tant que destructeur de plaques amyloïdes (**Figure 2** et **Tableau 1**)

Identifiés au début du siècle précédant en même temps que les plaques séniles, les enchevêtrements neurofibrillaires représentent le deuxième marqueur neuropathologique classique de la maladie d'Alzheimer. Peu de temps après les travaux sur A β , une forme agrégée anormale de la protéine tau a été détectée dans les enchevêtrements neurofibrillaires. Cette protéine tau joue un rôle important dans l'échafaudage des axones, ces longs prolongements cellulaires qui permettent la communication entre les unités fonctionnelles du système nerveux que sont les neurones. Tout comme A β , le rôle pathologique de cette protéine tau varie selon la multiplicité des formes qu'elle prend, la structure en « paires de filaments appariées en hélice (PHF) »

Tableau 1

MÉCANISME	PRODUIT	CHEMINEMENT	COMMENTAIRES
Cholinomimétique (traitement)	Inhibiteurs des cholinestérases	Approuvés	Effet symptomatique faible démontré par plusieurs études cliniques à faible risque de biais
	Agonistes nicotiques	Stades précliniques	À voir
	Agonistes muscariniques	Stades précliniques	Premiers essais cliniques peu encourageants à cause des effets indésirables
Antioxydant (prévention ou traitement)	Vitamine E	Essais cliniques en cours	Bénéfice très faible démontré dans un seul essai clinique et données épidémiologiques contradictoires
	Vitamine C	Essais cliniques en cours	Aucun bénéfice démontré
	Coenzyme Q	Essais cliniques en cours	Aucun bénéfice démontré
	Selenium	Essais cliniques en cours	Aucun bénéfice démontré
	Sélégiline	Essais cliniques en cours	La majorité des études cliniques ne démontrent pas ou peu de bénéfices
Antiglutamate (traitement ou prévention)	Mémantine	Approuvé	Effet symptomatique faible démontré par plusieurs études cliniques à faible risque de biais
	Antagonistes AMPA	Premiers essais cliniques	À voir
Anti-inflammatoire (prévention ou traitement)	Inhibiteur COX1 ou COX2	Essais cliniques stoppés	Épidémiologie favorable mais premiers essais cliniques peu encourageants
	R-flurbiprofen (Flurizan™)	Essais cliniques de phase III	Action anti-Aβ42 - premiers essais cliniques encourageants
Nutraceutique et produits « naturels » (prévention ou traitement)	Curcumin	Essais cliniques en cours	Innocuité démontrée/études chez l'animal prometteuses/supporté par quelques données épidémiologiques
	Acides gras oméga-3	Essais cliniques de phase III	Innocuité démontrée/études chez l'animal prometteuses/supporté par plusieurs données épidémiologiques
	Ginkgo Biloba	Essais cliniques en cours	Bénéfice faible démontré lors d'essais cliniques mais peu de produits standardisés en pharmacie
	Bleuets	Stades précliniques	Innocuité démontrée/étude chez l'animal prometteuse
Antiamyloïde (prévention ou traitement)	Vaccin	Essais cliniques en cours	Premiers essais cliniques peu encourageants
	Inhibition des secrétase	Essais cliniques en cours	Développement ralenti par la barrière hémato-encéphalique
	Alzhemed	Essais cliniques de phase III	Premiers essais cliniques à grande échelle peu encourageants
Antiphosphorylation de tau (prévention ou traitement)	Inhibiteur de kinases	Hypothétique	Développement ralenti par la barrière hémato-encéphalique
Thérapie génique (traitement)	Facteur de croissance	Hypothétique	Développement ralenti par la barrière hémato-encéphalique
	Alpha-secrétase	Hypothétique	Développement ralenti par la barrière hémato-encéphalique
Autres	Agent cétagénique (AC1202)	Essais cliniques de phase III	Le Kétasyn™ (AC1202) agirait comme stimulant de la cognition

étant la plus toxique. Cette dernière conformation PHF est présente dans les enchevêtrements neurofibrillaires et corrèle particulièrement bien avec les atteintes cognitives avant le décès. De plus, le lien entre l'expression des pathologies A β et tau n'a pas encore été élucidé. Puisque le rôle de tau semble déterminant dans l'Alzheimer, s'attaquer à l'accumulation pathologique de cette protéine constitue une cible thérapeutique incontournable dans le traitement de la maladie d'Alzheimer (**Figure 2**). Pourtant, peu de thérapies proprement anti-tau sont actuellement en développement (**Tableau 1**). Cela est dû entre autres à la difficulté de cibler spécifiquement cette protéine énigmatique. Par exemple, une avenue prometteuse est le développement d'inhibiteurs de kinases pour empêcher la phosphorylation excessive de tau qui survient dans la maladie d'Alzheimer; mais comment bloquer spécifiquement la phosphorylation de tau et pas celle de centaines d'autres protéines?



La maladie d'Alzheimer se caractérise aussi par des déficits synaptiques, ce qui revient à dire que les neurones éprouvent de la difficulté à communiquer entre eux. En effet, une réduction du nombre de synapses et de dendrites a été rapportée lors d'analyses *post mortem*. Aux stades plus avancés, les neurones meurent littéralement, ce qui conduit à une réduction significative de la masse cérébrale. De façon plus spécifique, une diminution du neurotransmetteur acétylcholine a été démontrée au milieu des années 70. Anatomiquement, ce déficit se caractérise par la dégénérescence de neurones cholinergiques subcorticaux comme ceux du noyau basal de Meynert qui projettent au cortex cérébral. Ces découvertes ont conduit au développement d'agents cholinomimétiques comme les inhibiteurs des cholinestérases, les médicaments les plus prescrits aujourd'hui aux patients souffrant de la maladie d'Alzheimer. Quoique approuvés par Santé Canada et par la FDA, il faut cependant admettre que l'efficacité de ces agents laisse à désirer. Cette faible efficacité en clinique ne surprend pas quand on sait que les neurones cholinergiques ne sont qu'une fraction des cellules qui dégèrent au cours de la maladie. On peut même se demander si une simple part des milliards de dollars consentis mondialement aux compagnies pharmaceutiques à l'achat de ces produits ne serait pas mieux utilisée si elle était plutôt canalisée vers la recherche de nouveaux composés avec le potentiel de modifier le cours de la maladie d'Alzheimer.

Ceci dit, les bénéfices de la recherche tardent à se traduire en un support concret aux 20 millions de patients souffrant de la maladie d'Alzheimer à tra-

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

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

vers le monde. Pendant que les découvertes de cibles thérapeutiques potentielles se multiplient, la vaste majorité des produits en développement échouent lors des études cliniques. Ceci est une conséquence non seulement de nos connaissances incomplètes sur la pathophysiologie de la maladie d'Alzheimer, mais aussi d'un obstacle majeur : la barrière hémato-encéphalique. En effet, cette barrière de cellules endothéliales protège le cerveau, mais aussi empêche de nombreux médicaments d'atteindre leur cible thérapeutique. Il est navrant de constater que les maladies du système central ne peuvent conséquemment bénéficier d'aucun produit issu des biotechnologies, comme les protéines recombinantes ou les anticorps monoclonaux que l'on utilise de plus en plus dans le traitement des cancers ou des maladies inflammatoires périphériques. Le développement de facteurs trophiques ou d'inhibiteurs de sécrétases est particulièrement retardé par leur accès limité au cerveau (**Tableau 1**).

Une avenue parallèle consiste à se tourner vers des produits non brevetables ou nutraceutiques dont le profil d'innocuité est excellent. Appuyés par des études précliniques, les acides gras polyinsaturés oméga-3 ou le curcumin font l'objet d'études cliniques prometteuses actuellement (**Tableau 1**). Des facteurs environnementaux comme l'exercice mental et physique pourraient aussi jouer un rôle bénéfique significatif. Étant donné l'impact possible du mode de vie sur l'apparition de la maladie, l'identification de facteurs de risque modifiables serait fort utile dans la prévention de cette terrible maladie.

En conclusion, le tableau sombre des soins pharmaceutiques offerts présentement aux patients souffrant de la maladie d'Alzheimer ne pourra être éclairci que grâce à la recherche. Contrairement à d'autres maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson par exemple, l'effet symptomatique des traitements disponibles pour la maladie d'Alzheimer se restreint à une faible stimulation cognitive. Cette maladie étant une tragédie non seulement pour le patient, mais aussi pour tous les aidants familiaux et professionnels, il est urgent d'améliorer la situation qui prévaut présentement. En effet, si cette patiente qu'Alois Alzheimer a évaluée en 1906 avait vécu aujourd'hui, son pronostic aurait été malheureusement fort semblable. Toutefois, en jetant un large regard sur le nombre grandissant d'approches pharmaceutiques en développement et d'essais cliniques en cours, l'on se convainc que cet état de choses est en voie d'être amélioré. Les investissements actuels en recherche sont suffisamment importants pour générer un bouillon intellectuel favorable à l'éclosion de nouvelles idées qui se traduiront, espérons-le, en des stratégies préventives ou thérapeutiques efficaces. En somme, il y a peu de chances de se tromper en disant que pour la maladie d'Alzheimer, le meilleur est à venir. ■

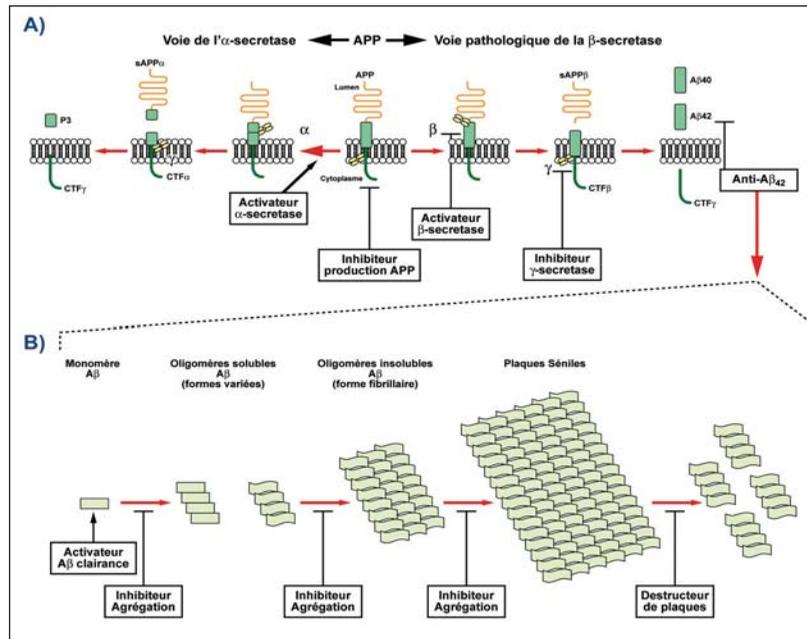


Figure 1 – Cibles thérapeutiques visant A β

(A) Approches thérapeutiques visant le métabolisme d'APP (*Amyloid Precursor Protein*) et la production d'A β . La voie de l'α-sécrétase est non amyloïdogénique, ce qui donne à penser que favoriser cette voie métabolique serait bénéfique. À l'opposé, l'inhibition de la voie de la β-sécrétase pourrait conduire à une diminution de production d'A β . (B) Stratégies thérapeutiques cherchant à augmenter la clairance d'A β ou à empêcher son agrégation.

L'oligomérisation d'A β et son agrégation se fait par une conversion progressive de sa conformation tridimensionnelle vers des feuilletts bêta insolubles. La pathogénicité réelle de ces transformations demeure indéterminée. Les approches thérapeutiques avancées incluent des inhibiteurs du processus d'agrégation, des thérapies basées sur des anticorps, des « destructeurs » de plaques et des méthodes pour activer la clairance d'A β ou des agrégats d'A β . Adapté de Golde, T. E. (2006) *Disease modifying therapy for AD? J Neurochem* **99**, 689-707 avec la permission de Blackwell Publishing.

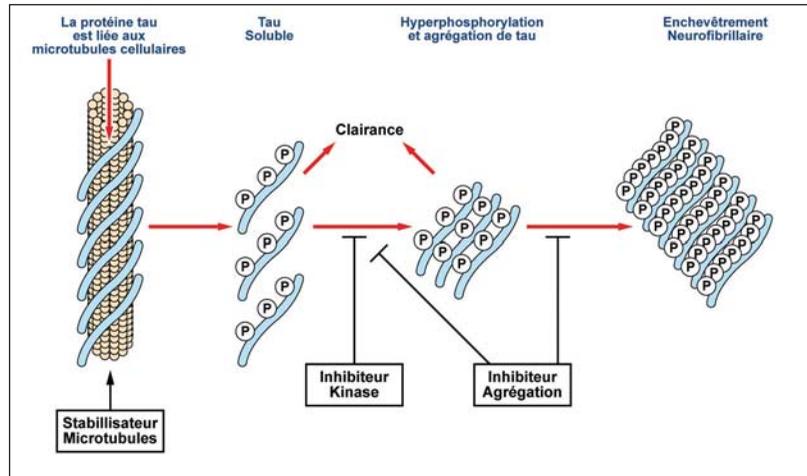


Figure 2 – Cibles thérapeutiques visant la protéine tau

La protéine tau se lie aux microtubules des neurones, un processus régulé par le niveau de phosphorylation de tau. La protéine tau hyperphosphorylée (P) de façon pathologique s'accumule dans la cellule, modifie sa conformation tridimensionnelle et forme des agrégats insolubles dans les cellules. Parmi les approches thérapeutiques envisagées, des agents stabilisateurs de microtubules, des inhibiteurs de kinase, des inhibiteurs du processus d'agrégation et des stimulateurs des mécanismes de clairance sont en cours de développement précliniques. Adapté de Golde, T. E. (2006) *Disease modifying therapy for AD? J Neurochem* **99**, 689-707 avec la permission de Blackwell Publishing.



Jean Le Comte
AVC, Planificateur financier

VOS ACTIFS EN PÉRIL ? COMMENT PARER À CETTE ÉVENTUALITÉ ?

LA PROTECTION DES SOINS DE LONGUE DURÉE PEUT VOUS APPORTER CETTE TRANQUILLITÉ D'ESPRIT. IL PARAÎT QUE LES CANADIENS CRAIGNENT DORÉNAVANT PLUS LES CONSÉQUENCES DE VIVRE TROP LONGTEMPS QU'UN DÉCÈS PRÉMATURÉ. CECI N'EST PAS UNE RUMEUR, LA POPULATION CANADIENNE VIEILLIT ET LES COÛTS DES SOINS DE SANTÉ AUGMENTENT. QUE RÉSERVE L'AVENIR À CEUX QUI AURONT BESOIN DE SOINS DE LONGUE DURÉE ?

La perte d'autonomie est un événement presque aussi certain que le décès, sauf que nous n'en connaissons pas le niveau, ni la durée. Juste à penser à certains gestes simples comme prendre son bain, se vêtir, aller aux toilettes, effectuer certains déplacements, être continent et se nourrir peuvent un jour relever de l'exploit.

La statistique suivante¹ fait réfléchir : près de un canadien sur deux aura recours à des soins de longue durée après l'âge de 65 ans. Cet énoncé nous porte à conclure que nous-mêmes ou un de nos proches aura à composer avec cette situation.

AUREZ-VOUS LES MOYENS DE FAIRE FACE À UNE PERTE D'AUTONOMIE ?

Les progrès de la médecine et les meilleures conditions de vie offrent une nouvelle longévité. Ainsi, les futurs retraités doivent prévoir d'importantes ressources financières car une vie plus longue peut signifier plus de possibilités de connaître des revers de santé et, par le fait même, augmenter le risque d'une perte financière.

À ce sujet, en l'espace de 4 à 7 ans, un couple moyen aura épuisé ses économies en cas de perte d'autonomie.

Les coûts pour résider dans un établissement du réseau privé de soins de longue durée sont selon le niveau des soins *nécessaires*. Les bénéficiaires en perte d'autonomie sérieuse peuvent déboursier jusqu'à 4 000 \$ par mois. Pour ce qui est des soins à domicile, il faut parfois avoir recours à des soins et des services privés dont les coûts sont assez élevés. Par exemple :

- un(e) infirmier(ère) demande 38 \$ de l'heure;
- un(e) infirmier(ère) auxiliaire demande 30 \$ de l'heure; et
- un(e) préposé(e) aux bénéficiaires demande 18 \$ de l'heure.

À cela s'ajoutent les dépenses supplémentaires pour l'acquisition d'équipements spécialisés ou les frais pour modifier l'aménagement interne ou externe de la maison.

Au Québec, une personne sur six reçoit des soins ou de l'aide à domicile par le biais d'un établissement public². Avec une population vieillissante et avec de moins en moins de contribuables, est-il raisonnable de penser que le Gouvernement pourra offrir des soins de qualité abordables ?

Un Canadien sur 13 de plus de 65 ans souffre de la maladie d'Alzheimer ou des conséquences de la démence³.



La plupart des gens craignent que le coût des soins de longue durée ne réduise considérablement leurs revenus et leurs actifs au cours de leur retraite. Il ne faut pas oublier que la perte d'autonomie provoque des chambardements importants tant dans la vie de la personne atteinte que pour ses proches.

COMMENT FAIRE FACE À CETTE ÉVENTUALITÉ ?

Avec une protection taillée sur mesure, vous pourrez demeurer maître de la situation :

- choisir votre lieu de convalescence (à la maison, en institution privée)
- déterminer les types de soins et leur fréquence
- offrir un temps de répit à votre conjoint ou à vos enfants
- réduire certains délais d'attente et vous offrir des soins à domicile au besoin
- éviter de devenir un poids financier et émotif
- profiter d'un temps de qualité avec les membres de votre famille et vos proches, plutôt que de devenir dépendant face à eux
- protéger le patrimoine familial que vous souhaitez léguer à vos proches
- protéger vos épargnes et vos revenus de retraite
- bénéficier, tout simplement, d'une meilleure qualité de vie...

Certains produits offerts par les compagnies d'assurance peuvent vous procurer une indemnité mensuelle pour des soins hors établissement. Il existe même un type de produit, de type hybride, conçu dans le but de s'adapter aux événements qui surviennent au fil du temps.

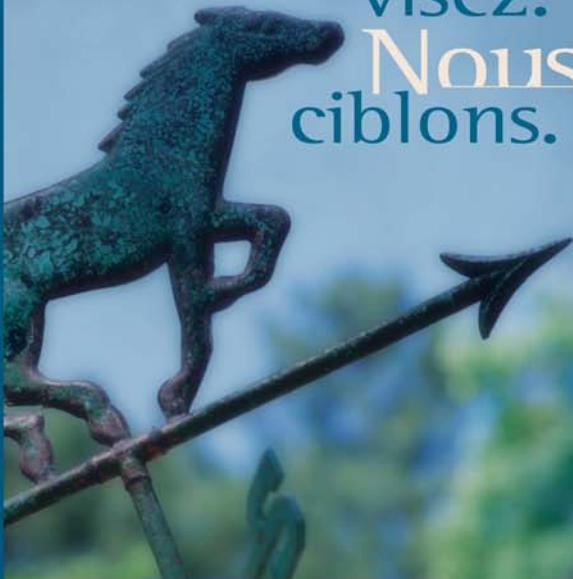


Pour vous protéger mieux encore, on peut y inclure des garanties additionnelles comme une prestation indexée à un taux déterminé ou au taux de l'inflation avec un maximum. Une autre garantie peut inclure le remboursement des primes au décès.

En conclusion, souscrire une protection de soins de longue durée peut vous protéger ou encore protéger une personne qui vous tient à cœur et ce, tout au long de sa vie. ■

- 1 *New England Journal of Medicine*
- 2 Institut national de santé public du Québec
- 3 Société d'Alzheimer

Vous visez. Nous ciblons.



FORCE FINANCIÈRE EXCEL :

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

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

TOUT À UNE SEULE ENSEIGNE

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



**FORCE FINANCIÈRE
EXCEL**

Vous visez. Nous ciblons.
www.groupeexcel.com

BUREAUX RÉGIONAUX

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



SCANDINAVIE

MAJESTUEUSE NORDIQUE

Région située dans le nord de l'Europe, la Scandinavie comprend, au sens le plus strict, la Suède, la Norvège et le Danemark. Elle présente des paysages qui figurent parmi les plus impressionnants d'Europe. Vue de l'eau, à bord d'une croisière, la région scandinave assure un dépaysement certain et des vues imprenables.

par Marie-Pierre Gazaille

« C'est la beauté des paysages et le climat typique des îles océaniques qui y règne qui attirent les touristes. »



ÎLES ARCHITECTURALES

Comprenant la majeure partie de la péninsule Scandinave, la région enferme plusieurs îles, dont les plus importantes sont les Îles Féroé. Rendues célèbres en 1940 pour avoir été occupées par les Britanniques alors que l'Allemagne d'Hitler envahissait le Danemark, ces îles sont situées à égale distance de la Norvège, de l'Islande et de l'Écosse, entre la mer de Norvège et le nord de l'Océan Atlantique. Encore plus que son riche caractère historique, c'est la beauté des paysages et le climat typique des îles océaniques qui y règne qui attirent les touristes. L'alternance de températures hivernales douces et d'étés frais où les îles sont plongées dans de profonds brouillards, ainsi que les paysages riches font de ces îles de bonnes représentantes des paysages et de l'environnement scandinave. Si les îles sont en majorité gutturales et accidentées, on y

« Un nombre saisissant de maisons construites sur les rochers ou sur le flanc des falaises ajoute au charme de la région, reconnue entre autres pour son soleil et sa luminosité. »



retrouve néanmoins quelques crêtes plus basses, même si la majorité des côtes se résument à des falaises escarpées.

Slaettaratindur, la plus haute montagne des îles Féroé, culmine à plus de 880 mètres au dessus du niveau de la mer et offre un point de vue imprenable sur l'ensemble des îles voisines. Ouverte à l'escalade, son ascension ne présente pas de difficulté majeure et peut s'effectuer en moins de 4 heures. Pour une montée plus brève, la montagne Gráfelli, de quelques mètres plus basse, est située un peu plus au nord et présente une pente plus douce. Pour les amateurs d'escalade et de marche en montagne, les îles Féroé comptent une dizaine de montagnes dépassant le seuil des 800 mètres et présentant des niveaux de difficulté variés, permettant ainsi à tous de contempler les îles Féroé de l'un ou l'autre de ces sommets. Outre les îles Féroé, plusieurs autres peuvent également être soit visitées, soit approchées et longées en bateau.

CÔTES SCANDINAVES

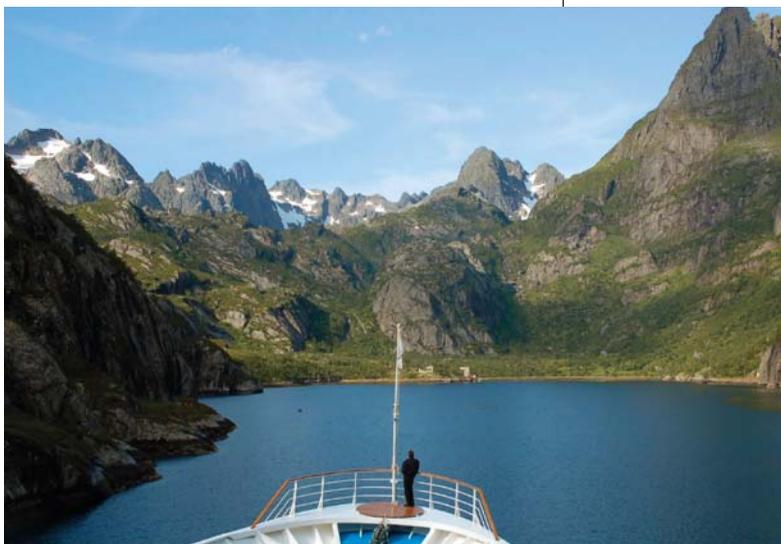
Constituée des pays qui entourent la mer baltique, les paysages de la région scandinave présentent un nombre étonnant de côtes dont les plus impressionnantes sont en bordure de la Suède et de la Norvège. Avec plus de 7600 km de côte, la Suède est un véritable paradis pour les friands de pêche et les vacanciers amateurs de baignade. Du côté ouest de la Suède, située de part et d'autre de Göteborg, la côte présente deux paysages distincts et opposés. Au sud de la ville Göteborg (à mi chemin entre Oslo et Copenhague) la côte se présente sous forme de d'une pléiade de plages de sable en pente douce qui feront le bonheur des petits et des plus grands. À ne pas manquer, la très ancienne ville de Skanör qui est bordée d'une longue plage de sable blanc et fin où il est possible de louer l'une des centaines de cabines de plage en bois de toutes les couleurs. En partant de Göteborg et en remontant vers le nord, les plages douces cèdent toutefois la place à une côte beaucoup plus abrupte et à un archipel d'îles rocheuses. D'immenses rochers plats cuisent sous le soleil et la côte est, en ce secteur, parsemée d'authentiques villages de pêcheurs scandinaves. Endroit rêvé pour les amateurs de poisson, les restaurants alimentés des produits locaux servent durant presque toute l'année une large variété de poissons et de crustacés. Un nombre saisissant de maisons construites sur les rochers ou sur le flanc des falaises ajoute au charme de la région, reconnue entre autres pour son soleil et sa luminosité. La côte sud-est de la Suède et la Haute Côte (située au nord-est de la Suède et s'étendant de Härnösand à Örnsköldsvik) sont également à ne pas manquer et présentent des vues spectaculaires. Du côté sud-est, on retrouve notamment un grand nombre de villages fleuris, ainsi qu'un archipel d'îlots qui ont contribué à mousser la popularité de la ville de Stockholm, aussi connue sous le nom de « la beauté sur l'eau ». La Haute Côte constitue le



rivage le plus escarpé de la mer Baltique et compte plusieurs collines abruptes qui dominent la mer. En continuant encore davantage au-delà de la Haute Côte, il est possible d'admirer de nombreuses et immenses forêts de bouleaux aux endroits où le relief devient plus plat. Aux extrémités des pointes nord et sud de la Suède sont également situées deux riches réserves ornithologiques qui vous feront vite sentir au bout du monde, avec pour seule distraction... le chant des oiseaux.

Voisine de la Suède, la longue côte de la Norvège regorge elle aussi de paysages d'une rare beauté. En longeant la rive du côté sud, on retrouve une alternance de petites plages ensoleillées et de villages pittoresques peuplés de ports de plaisance et d'agglomérations de petites maisons blanches. La diversité des paysages permet également de retrouver des sites, à quelques minutes de marche à peine des villages, qui présentent une nature sauvage. En arrivant aux alentours de Flekkefjors, la rive se déchire et l'on peut voir la mer s'enfoncer entre les montagnes, créant ainsi de nombreux sites propi-

« D'immenses rochers plats cuisent sous le soleil et la côte est, en ce secteur, parsemée d'authentiques villages de pêcheurs scandinaves. »





ces à la pêche en mer. Toutefois, c'est au niveau de la ville de Narvik, dans le comté de Nordland, que l'on peut admirer le joyau de la mer de Norvège : les Îles de Lofoten et les Îles de Vesteralen, dispersées au milieu d'une eau claire aux reflets verts et turquoise et entourées de quelques-uns des plus hauts sommets enneigés de la Norvège. La flotte de l'Express côtier propose nombre de trajets à la carte qui permettent

de longer la côte norvégienne durant la haute saison (de mai à septembre) et d'y faire quelques haltes hautes en couleurs.

À DÉCOUVRIR... FINLANDE ET DANEMARK

Si les côtes de la Suède et de la Norvège sont les plus spectaculaires et valent à elles seules le détour par voie maritime, la Finlande, la Norvège et le Danemark sont également des pays à visiter, sur la terre ferme ou par l'entremise d'une croisière qui fera la tour de la Scandinavie. La ville d'Helsinki (capitale de la Finlande surnommée « fille de la Baltique ») vient de célébrer son 450^e anniversaire et constitue un passage obligé pour les amateurs

d'art. Célèbre pour son musée des Beaux-Arts Ateneum, la ville vous charmera également par ses théâtres et ses nombreuses terrasses branchées qui offrent un intéressant contraste avec l'atmosphère calme et amicale qui y règne le jour, en raison des nombreux quais et jardins et de l'omniprésence de la mer Baltique qui souffle ses vents marins sur les rives.

Situé en plein centre de la capitale du Danemark, Copenhague, Tivoli est le premier parc d'attractions du monde et jouit d'une réputation mondiale... ambiance de fête assurée! Toujours à Copenhague, une autre expérience unique en son genre : la visite du quartier Christiania, la « commune libre » de la capitale, laissé en gestion autonome à ses habitants. Fondé en 1971 par un groupe libertin et indépendant, ce quartier encore en activité aujourd'hui est ouvert aux visiteurs et présente un mode de vie et de gestion unique en Europe. Bien entendu, les pâtisseries danoises servies dans une multitude de cafés design doivent ponctuer chaque escapade au Danemark et feront le bonheur des gourmets, tous âges confondus.

À CHACUN SON PARCOURS...

Les croisières, comparativement aux autres types de voyages disponibles en sol scandinave, ont l'avantage de permettre l'observation des splendeurs côtières. Pour un tour complet de la Scandinavie (et encore plus), la majorité des agences de voyages proposent un tour maritime général qui se concentrera sur les sites côtiers les plus spectaculaires. Le

POUR EN SAVOIR PLUS...

Site Norwegian Cruise Lines, pour des informations de toutes sortes sur la Scandinavie, des propositions de trajets-croisières ou encore des sites touristiques à ne pas manquer: www.ncl.com/

Site de l'agence de voyage UnikTour, qui propose entre autres des voyages individuels sur mesure et des formules personnalisées: www.uniktour.com/



« Les croisières, comparativement aux autres types de voyages disponibles en sol scandinave, ont l'avantage de permettre l'observation des splendeurs côtières. Pour un tour complet de la Scandinavie (et encore plus), la majorité des agences de voyages proposent un tour maritime général qui se concentrera sur les sites côtiers les plus spectaculaires. »

départ s'effectuant généralement d'Angleterre, le trajet remontera la mer du Nord ainsi que le canal de Kiel et se rendra jusqu'en Estonie. Un bref détour par St-Petersbourg en Russie pour ensuite suivre la mer Baltique jusqu'en Finlande et finalement longer les côtes de la Suède, de la Norvège et du Danemark. Pour profiter pleinement de ce type de périple, il faut compter en moyenne de 10 à 15 jours. Toutefois, pour ceux qui ont moins de temps,

il est possible de privilégier un parcours plus restreint qui se limitera à la Norvège, la Suède et le Danemark et durant lequel il sera possible de faire halte le long des côtes pour profiter des plages et de l'hébergement proposé dans certains villages pittoresques. Chose certaine, la région scandinave se prête au tourisme toute l'année et vous propose un dépaysement... par voie maritime ou en ayant les pieds sur terre ! ■



Le Mas des OLIVIERS

L'un des hauts lieux de la gastronomie montréalaise

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

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

Salle privée pour 60 personnes

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



Répertoire des annonceurs

Le Patient - Vol. 1 no 4 Octobre 2007

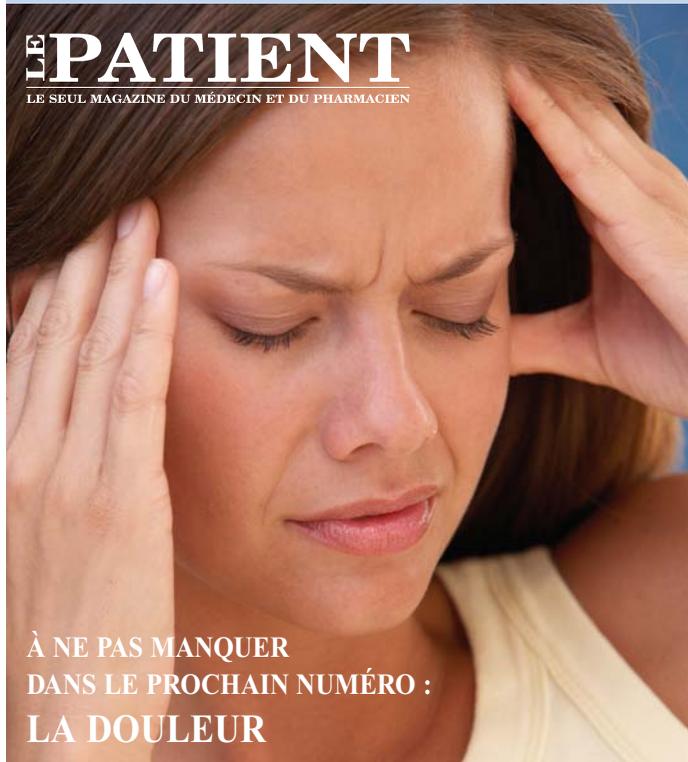
LE GROUPE JEAN COUTU www.jeancoutu.com	1
SANOFI AVENTIS www.sanofi-aventis.ca	
Eloxatin	11 / 39 à 49
Actonel	15 / 56 à 58
SOCIÉTÉ CANADIENNE DU CANCER www.cancer.ca	14
KRILEX www.krilex.com	27
OPTIMUM GESTION DE PLACEMENTS INC. www.optimumgestion.com	30
PLANIMÉDIC planimedic@planimedic.com	17
LE MAS DES OLIVIERS	37
CHEZ LÉVÊQUE www.chezleveque.ca	38
PFIZER www.pfizer.ca	59
Aricept ^{MD}	2 / 52-55
FORCE FINANCIÈRE EXCEL www.grouppexcel.com	33
JANSSEN-ORTHO INC. Reminyl ER	60 / 50-51
BÉLIVEAU ÉDITEUR www.beliveauediteur.com	23

LE PATIENT ACCÉPTE LES PETITES ANNONCES

Information :

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

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



LE PATIENT
LE SEUL MAGAZINE DU MÉDECIN ET DU PHARMACIEN

À NE PAS MANQUER
DANS LE PROCHAIN NUMÉRO :
LA DOULEUR



SERVICE DE 8H À MINUIT

*Nous sommes ouverts
pour les festivités des fêtes
les 24, 25, 31 décembre 2007
et le 1 janvier 2008.*



CHEZ LÉVÊQUE
www.chezleveque.ca

1030, rue Laurier Ouest | (514) 279-7355



Résumé des renseignements posologiques



Critères de sélection des patients

CLASSE THÉRAPEUTIQUE : Antinéoplasique

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

L'emploi d'ELOXATIN (oxaliplatine pour injection) est indiqué :

- en association avec le 5-fluorouracile (5-FU) et la leucovorine (LV) dans le traitement du cancer colorectal métastatique.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Parmi les patients n'ayant pas reçu de traitement préalable du cancer colorectal métastatique et ayant été traités par ELOXATIN en association avec le 5-FU/LV, la fatigue, la déshydratation, la diarrhée, la leucopénie et la syncope ont été plus fréquentes chez ceux qui étaient âgés de 65 ans et plus (99 patients sur 279) que chez ceux qui avaient moins de 65 ans, quoique la différence n'ait pas été statistiquement significative. Les doses initiales ont été les mêmes dans les 2 groupes d'âge (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'ELOXATIN n'ont pas été établies chez l'enfant.

CONTRE-INDICATIONS

L'emploi d'ELOXATIN est contre-indiqué :

- chez les patients ayant des antécédents d'allergie connue à ELOXATIN, à des dérivés du platine ou à l'un des composants du produit ou de son contenant (voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients);
- chez les femmes qui allaitent;
- chez les femmes enceintes; et
- chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 ml/min).



Renseignements relatifs à l'innocuité

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Importantes mises en garde et précautions

- **ELOXATIN doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'emploi des agents chimiothérapeutiques contre le cancer.** La prise en charge appropriée du traitement et des complications n'est possible que si on dispose des moyens d'assurer un diagnostic et des installations appropriées pour le traitement.
- **Réactions anaphylactiques** – Des réactions anaphylactiques ont été signalées et celles-ci peuvent survenir dans les minutes qui suivent l'administration d'ELOXATIN. Un traitement par l'épinéphrine, des cortico stéroïdes et des antihistaminiques a été utilisé pour soulager les symptômes (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire).

- **Hépatotoxicité** – La surveillance de la fonction hépatique s'impose (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

- **Neuropathie** – Elle peut être aiguë (à la fin de la perfusion d'ELOXATIN ou dans les heures qui suivent, se manifestant notamment par une dysesthésie pharyngolaryngée) ou chronique, limitant la dose (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

- **Appareil respiratoire** – Des cas de pneumopathie interstitielle ont été signalés lors de l'emploi d'ELOXATIN. En présence de symptômes respiratoires inexpliqués, cesser l'administration d'ELOXATIN et procéder à des épreuves de la fonction pulmonaire (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Carcinogénèse et mutagénèse

ELOXATIN s'est révélé mutagène et clastogène lors d'épreuves *in vitro* et *in vivo* sur des cellules mammaliennes. Le potentiel tératogène d'ELOXATIN s'est manifesté par la mort embryonnaire, la diminution du poids du fœtus et un retard de l'ossification chez des rats traités par des doses allant jusqu'à 12 mg/m²/jour. Cette dose quotidienne représente environ 1/6 de la dose recommandée chez l'être humain. Des composés apparentés possédant un mode d'action et une génotoxicité semblables ont été décrits comme étant tératogènes. L'emploi d'ELOXATIN peut accroître le risque d'anomalies génétiques ou de malformations du fœtus.

Aucune étude n'a été menée pour déterminer le pouvoir carcinogène d'ELOXATIN. Toutefois, comme les effets génotoxiques d'ELOXATIN ont été démontrés, il faut le considérer comme un agent carcinogène chez l'être humain.

Système cardiovasculaire

Aucune étude clinique n'a été menée pour déterminer l'innocuité cardiaque, et les données issues des études précliniques sont limitées. Aucune épreuve standard n'a été réalisée sur l'hERG (*human ether-a-go-go-related gene*) ni sur des fibres de Purkinje. La toxicité cardiaque a été observée chez le chien (voir la section TOXICOLOGIE).

Appareil digestif

La toxicité gastro-intestinale, qui se manifeste par des nausées et des vomissements, justifie l'administration d'un traitement antiémétique préventif ou curatif (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Des troubles tels une déshydratation, un iléus, une occlusion intestinale, une hypokaliémie, une acidose métabolique, et même une altération de la fonction rénale peuvent être provoqués par des vomissements ou une diarrhée graves, notamment lorsqu'ELOXATIN est administré en concomitance avec du 5-FU. De rares cas de colite, y compris une diarrhée attribuable à *Clostridium difficile*, se sont produits (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit).

Les patients doivent être bien informés de la survenue éventuelle de diarrhée ou de vomissements après l'administration d'un traitement associant ELOXATIN et le 5-FU afin qu'ils puissent, le cas échéant, communiquer rapidement avec leur médecin traitant et recevoir les soins appropriés (voir la sous-section Surveillance et épreuves de laboratoire).

Système sanguin

Les patients doivent être bien informés de la survenue éventuelle d'une neutropénie suivant l'administration d'un traitement associant ELOXATIN et le 5-FU afin qu'ils puissent, le cas échéant, communiquer rapidement avec leur médecin traitant et recevoir les soins appropriés (voir la sous-section Surveillance et épreuves de laboratoire). La thrombopénie est une manifestation courante lorsqu'ELOXATIN est utilisé en association avec d'autres agents anticancéreux, mais le risque d'hémorragie de grade 3 ou 4 est faible (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques). Une anémie peut aussi se produire et se présente rarement sous la forme d'un syndrome hémolytique et urémique.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Tous les patients recevant ELOXATIN doivent subir régulièrement une épreuve de la fonction hépatique. Des cas d'hépatotoxicité ont été rapportés dans les études cliniques associant ELOXATIN et le 5-FU/LV (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, ainsi que les tableaux 3 et 6 « Effets indésirables d'ordre hépatique et anomalie des épreuves de la fonction hépatique »). En cas d'anomalies fonctionnelles hépatiques ou d'une hypertension portale qui ne résultent manifestement pas de la présence de métastases hépatiques, on doit envisager la possibilité de troubles vasculaires hépatiques et procéder à des examens, s'il y a lieu. Des données probantes indiquent qu'ELOXATIN peut déclencher un syndrome d'obstruction sinusoidale du foie, appelé également *maladie veino-occlusive du foie*, la biopsie hépatique révélant des manifestations telles la péiose, l'hyperplasie régénérative nodulaire et la fibrose péricinusoïdale (voir l'encadré Importantes mises en garde et précautions, ainsi que les références suivantes : Rubbia-Brandt, 2004; Vauthey, 2006; Hewes, 2007; et Tisman 2004).

Système immunitaire

L'hypersensibilité, des réactions anaphylactiques et/ou des réactions allergiques ont été associées à l'emploi d'ELOXATIN. La fréquence des réactions de grade 3 ou 4 s'est chiffrée à 2 ou 3% pour l'ensemble des études cliniques. Dans le cadre de la pharmacovigilance, l'anaphylaxie s'est avérée mortelle dans certains cas. Ces réactions allergiques peuvent survenir dans les minutes qui suivent l'administration d'ELOXATIN et peuvent se manifester par une éruption cutanée, de l'urticaire, un érythème, un prurit et, rarement, un bronchospasme et une hypotension. On doit surveiller l'apparition de symptômes d'allergie chez les patients ayant des antécédents de réaction allergique à des dérivés du platine. En cas de réaction de type anaphylactique à ELOXATIN, il faut interrompre la perfusion sans délai et instaurer un traitement symptomatique approprié. Le recours à l'épinéphrine, aux corticostéroïdes et aux antihistaminiques permet généralement de faire rétrocéder ces réactions. Toute reprise du traitement par ELOXATIN est alors contre-indiquée (voir l'encadré Importantes mises en garde et précautions).

Système nerveux

L'emploi d'ELOXATIN est associé à l'apparition de 2 types de neuropathie décrits ci-après.

(1) Une neuropathie périphérique sensorielle aiguë, réversible survenant à la fin de la perfusion de 2 heures d'ELOXATIN ou au cours des 2 jours qui suivent, qui disparaît généralement entre les cycles, mais réapparaît fréquemment lors des cycles ultérieurs. Les symptômes neurosensoriels peuvent être déclenchés ou aggravés par une exposition à de

basses températures ou par le contact avec un objet froid. Ils se manifestent habituellement par une paresthésie, une dysesthésie ou une hypoesthésie transitoire dans les mains, les pieds, la région péribuccale ou la gorge. D'autres symptômes ont été observés occasionnellement : spasme massétéрин, sensation anormale à la langue, dysarthrie, douleur oculaire et serrement dans la gorge ou la poitrine. Une neuropathie aiguë (tous grades confondus) est survenue chez 58% des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique recevant ELOXATIN en association avec le 5-FU/LV, mais elle a atteint le grade 3 ou 4 chez seulement 4% d'entre eux. On a observé une neurotoxicité aiguë chez environ 1/3 des patients, tous cycles confondus.

Un syndrome aigu de dysesthésie pharyngolaryngée s'observe chez de 1 à 2% des patients; il se traduit par des sensations subjectives de dysphagie ou de dyspnée, de suffocation, sans signe de détresse respiratoire (absence de cyanose et d'hypoxie), de laryngospasme ou de bronchospasme (absence de stridor et de sifflements). Étant donné que de basses températures peuvent déclencher ou exacerber les symptômes neurologiques aigus, il faut éviter le recours à la glace (en prophylaxie de la mucosite) pendant la perfusion d'ELOXATIN.

(2) Une neuropathie périphérique sensorielle persistante se caractérisant par une paresthésie, une dysesthésie ou une hypoesthésie et pouvant comprendre une altération de la proprioception, d'où des difficultés à vaquer aux activités quotidiennes, notamment celles qui demandent des gestes fins, comme écrire ou boutonner ses vêtements, de même qu'une difficulté à marcher. Chez les patients n'ayant reçu aucun traitement préalable du cancer colorectal métastatique, la fréquence de neuropathie observée a été de 82% (tous grades confondus) et de 19% (grades 3 et 4), tandis que chez les patients ayant reçu un traitement préalable, elle a été de 79% (tous grades confondus) et de 11% (grades 3 et 4). La probabilité de survenue d'une neuropathie périphérique sensorielle dépend de la dose cumulative d'oxaliplatine administrée. Ces symptômes peuvent s'atténuer suivant l'arrêt du traitement par ELOXATIN chez certains patients.

La définition des grades correspondant aux critères de toxicités communes (CTC) du National Cancer Institute (NCI) est présentée dans le tableau suivant:

Grade	Définition
Grade 0	Aucune altération
Grade 1	Paresthésie légère, perte des réflexes tendineux
Grade 2	Perte sensorielle objective légère ou modérée, paresthésie modérée
Grade 3	Perte sensorielle objective grave ou paresthésie entraînant une gêne fonctionnelle

La neurotoxicité périphérique sensorielle attribuable à ELOXATIN doit faire l'objet d'une surveillance étroite, notamment lorsque ce produit est administré en concomitance avec d'autres médicaments associés à une toxicité neurologique particulière (voir l'encadré Importantes mises en garde et précautions, la section EFFETS INDÉSIRABLES et la sous-section Surveillance et épreuves de laboratoire ci-après).

On a signalé dans la littérature médicale un cas d'encéphalopathie postérieure réversible chez un patient traité par l'oxaliplatine en association avec le 5-FU/LV, bien que le lien de causalité n'ait pu être établi avec certitude (voir la référence Skelton, 2007).

Appareil respiratoire

ELOXATIN a été associé peu fréquemment à des cas de fibrose pulmonaire ou de pneumopathie interstitielle (< 1 % des patients ayant participé aux études). Chez les patients du groupe de l'association ELOXATIN et 5-FU/LV, et du groupe de l'association irinotécan et 5-FU/LV n'ayant pas reçu de traitement préalable du cancer colorectal métastatique, la fréquence combinée de la toux, de la dyspnée et de l'hypoxie a été respectivement de 43 % et de 32 % (tous grades confondus), et de 7 % et de 5 % (grades 3 et 4). Chez les patients du groupe de l'association ELOXATIN et 5-FU/LV, et du groupe de l'association 5-FU/LV ayant reçu un traitement préalable, la fréquence combinée de la toux, de la dyspnée et de l'hypoxie a été respectivement de 30 % et de 21 % (tous grades confondus), et de 5 % et de 2 % (grades 3 et 4). On a signalé un cas mortel de pneumonie éosinophile chez un patient ayant reçu ELOXATIN en association avec d'autres agents anticancéreux dans le cadre d'une étude.

L'apparition de symptômes respiratoires inexpliqués, comme une toux non productive, une dyspnée, des râles crépitants ou un infiltrat pulmonaire visible à la radiographie, justifie l'interruption du traitement par ELOXATIN jusqu'à ce qu'une exploration pulmonaire poussée permette d'écarter l'existence d'une pneumopathie interstitielle (voir l'encadré Importantes mises en garde et précautions et la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Peau et annexes cutanées

En cas d'extravasation, il faut interrompre la perfusion d'ELOXATIN immédiatement et instaurer un traitement symptomatique local. La survenue d'une extravasation peut causer une douleur et une inflammation localisées. Ces manifestations peuvent être graves et entraîner des complications telles une nécrose et une réaction au point d'injection se manifestant notamment par une rougeur, un œdème et de la douleur. La nécrose tissulaire lors de l'extravasation d'ELOXATIN a été décrite dans la littérature médicale (voir la référence De Lemos, 2005).

Populations particulières

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Parmi les patients n'ayant pas reçu de traitement préalable du cancer colorectal métastatique et ayant été traités par ELOXATIN en association avec le 5-FU/LV, la fatigue, la déshydratation, la diarrhée, la leucopénie et la syncope ont été plus fréquentes chez ceux qui étaient âgés de 65 ans et plus (99 patients sur 279) que chez ceux qui avaient moins de 65 ans, quoique la différence n'ait pas été statistiquement significative. Les doses initiales étaient les mêmes dans les 2 groupes d'âge.

Femmes enceintes : À l'heure actuelle, on ne dispose d'aucune donnée sur l'innocuité d'ELOXATIN chez la femme enceinte. Selon les résultats d'études précliniques, l'administration d'ELOXATIN aux doses thérapeutiques indiquées est susceptible d'entraîner la mort ou des effets tératogènes sur le fœtus humain. L'emploi de ce médicament est donc contre-indiqué durant la grossesse.

Comme avec tous les agents cytotoxiques, les patients potentiellement fertiles (hommes et femmes) doivent utiliser une méthode contraceptive fiable au moment d'entreprendre une chimiothérapie par ELOXATIN (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Femmes qui allaitent : On ignore si ELOXATIN passe dans le lait maternel. L'allaitement maternel est donc contre-indiqué pendant le traitement par ELOXATIN (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Insuffisance hépatique : On n'a observé aucune augmentation des effets toxiques aigus liés à l'administration d'ELOXATIN à des patients qui présentaient des anomalies fonctionnelles hépatiques au départ. Aucun ajustement posologique particulier n'a été effectué chez ces patients au cours des essais cliniques.

Insuffisance rénale : Le platine est principalement éliminé dans l'urine. On constate que la clairance du platine ultrafiltrable est réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave. Aucune relation pharmacodynamique n'a pu être établie entre les taux de platine ultrafiltré, et les profils d'innocuité et d'efficacité cliniques du médicament (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Aucune étude n'a porté sur l'emploi d'ELOXATIN en présence d'insuffisance rénale grave (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Comme on dispose de peu de données sur l'innocuité d'ELOXATIN chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée, on n'envisagera l'administration de ce médicament qu'après en avoir soigneusement soupesé les risques et les bienfaits pour le patient. Le cas échéant, on pourra amorcer le traitement à la dose habituelle recommandée, tout en assurant une surveillance étroite de la fonction rénale et en procédant à un ajustement de la dose en fonction de la toxicité du médicament.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Il est conseillé d'effectuer un hémogramme, comprenant une numération leucocytaire, l'évaluation du taux d'hémoglobine, une numération plaquettaire et des analyses biochimiques, soit le dosage de l'ALAT, de l'ASAT, de la bilirubine, de la créatinine et des électrolytes, avant le début du traitement et avant chacun des cycles ultérieurs (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique).

Pendant les études et au cours de la pharmacovigilance, on a fait état d'un allongement du temps de Quick et d'une augmentation du rapport international normalisé (RIN), parfois associés à une hémorragie, chez des patients traités en concomitance par ELOXATIN et le 5-FU/LV et qui recevaient une anticoagulothérapie. Il pourra être nécessaire d'exercer une surveillance plus étroite des patients traités par l'association ELOXATIN et 5-FU/LV qui ont besoin d'une anticoagulothérapie administrée par voie orale (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Chez les patients traités par ELOXATIN utilisé en association avec d'autres agents anticancéreux, il faut surveiller la survenue de signes comme la diarrhée, des vomissements et une mucosite, car ils sont susceptibles de provoquer une déshydratation grave ou menaçant le pronostic vital. Le cas échéant, il faut interrompre le traitement par ELOXATIN jusqu'à l'amélioration de l'état du patient ou la disparition de ces signes (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique).

On doit procéder à un examen neurologique des patients avant le début de chaque cycle de traitement, puis de façon régulière par la suite. Voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, pour connaître la marche à suivre en cas de symptômes neurologiques.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Le 5-FU et ELOXATIN entraînent tous deux des effets indésirables gastro-intestinaux et hématologiques, et leur administration concomitante contribue à en accroître davantage la fréquence.

Les effets indésirables le plus fréquemment observés chez les patients, qu'ils aient reçu ou non un traitement préalable du cancer, ont été les neuropathies périphériques sensorielles, la fatigue, la thrombopénie, l'anémie, la neutropénie, les nausées, les vomissements et la diarrhée (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Troubles sanguins et troubles du système lymphatique :

Des cas d'anémie, de neutropénie et de thrombopénie ont été signalés lors de l'emploi concomitant d'ELOXATIN et du 5-FU/LV en perfusion (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

La fréquence de neutropénie fébrile observée chez les patients n'ayant reçu aucun traitement préalable du cancer colorectal métastatique s'est établie à 15 % (3 % des cycles) dans le groupe traité par l'association irinotécan et 5-FU/LV et à 4 % (moins de 1 % des cycles), dans celui traité par l'association ELOXATIN et 5-FU/LV.

Par ailleurs, chez les patients ayant reçu un traitement préalable, le pourcentage de survenue d'une neutropénie fébrile a été de 1 % dans le groupe qui avait uniquement reçu le 5-FU/LV et de 5 % (moins de 1 % des cycles) dans celui qui avait reçu l'association ELOXATIN et 5-FU/LV.

La fréquence de thrombopénie observée chez les patients n'ayant reçu aucun traitement préalable du cancer colorectal métastatique a été plus élevée dans le groupe traité par l'association ELOXATIN et 5-FU/LV que dans le groupe traité par l'association irinotécan et 5-FU/LV (tous grades confondus : 70 % vs 26 %; grades 3 et 4 : 5 % vs 2 %). Toutefois, les hémorragies ont été peu fréquentes dans le groupe traité par l'association ELOXATIN et 5-FU/LV, et se sont manifestées sous les formes suivantes : épistaxis, rectorragie, méléna, saignements vaginaux, hématurie et hémoptysie. La fréquence de thrombopénie observée chez les patients ayant reçu un traitement préalable du cancer colorectal métastatique a été plus élevée dans le groupe traité par l'association ELOXATIN et 5-FU/LV que dans le groupe traité uniquement par le 5-FU/LV (tous grades confondus : 67 % vs 21 %; grades 3 et 4 : 6 % vs 0 %).

L'emploi d'ELOXATIN n'a été que rarement associé à un syndrome hémolytique et urémique.

Troubles gastro-intestinaux :

Des effets indésirables, tels une anorexie, des nausées, des vomissements, de la diarrhée, une stomatite, une mucosite et des douleurs abdominales ont été fréquemment observés chez les patients, qu'ils aient reçu ou non un traitement préalable du cancer colorectal métastatique (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

Une déshydratation, une hypokaliémie, une acidose métabolique, un iléus, une occlusion intestinale et une altération de la fonction rénale peuvent être provoqués par des vomissements ou une diarrhée graves, notamment lorsqu'ELOXATIN est administré en concomitance avec du 5-FU (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit).

Troubles généraux et touchant le point d'administration :

De la fièvre et des frissons (tremblements), attribuables à l'infection (avec ou sans neutropénie fébrile) ou, possiblement, à un mécanisme immunologique, figurent parmi les effets

indésirables rapportés chez certains patients, qu'ils aient reçu ou non un traitement préalable du cancer colorectal métastatique (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

Point d'injection

On a signalé la survenue de réactions au point d'injection, notamment une douleur, de la rougeur, de l'enflure et une thrombose (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques et Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit). La nécrose tissulaire lors de l'extravasation d'ELOXATIN a été décrite dans la littérature médicale (voir la référence De Lemos, 2005).

Troubles du système immunitaire :

Des réactions allergiques, comme des éruptions cutanées (surtout de l'urticaire), une conjonctivite, une rhinite et des réactions anaphylactiques ont été observées (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif :

Des dorsalgies ont été rapportées chez des patients préalablement traités et ayant reçu l'association ELOXATIN et 5-FU/LV. En présence de telles douleurs, on doit vérifier l'existence éventuelle d'une hémolyse (s'inscrivant dans un syndrome hémolytique et urémique), bien que ce trouble n'ait été que rarement signalé (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

Troubles du système nerveux :

L'emploi d'ELOXATIN est associé à l'apparition de 2 types de neuropathies périphériques (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Ainsi, une neuropathie a été signalée chez 82 % (tous grades confondus) et 19 % (grades 3 et 4) des patients qui n'avaient jamais été traités pour un cancer colorectal métastatique. Le pourcentage de survenue d'une neuropathie s'est par ailleurs établi à 79 % (tous grades confondus) et à 11 % (grades 3 et 4) dans le groupe de patients préalablement traités.

Neuropathie périphérique sensorielle :

Neuropathie sensorielle aiguë

Ce type de symptômes survenant généralement à la fin de la perfusion de 2 heures d'ELOXATIN, ou dans les heures qui suivent, s'atténue spontanément après quelques heures ou quelques jours, et réapparaît fréquemment lors des traitements ultérieurs. Les symptômes neurosensoriels peuvent être déclenchés ou aggravés par une exposition à de basses températures ou par des contacts avec des objets froids. Ils se manifestent habituellement par une paresthésie, une dysesthésie ou une hypoesthésie transitoire. Un syndrome aigu de dysesthésie pharyngolaryngée s'observe chez de 1 à 2 % des patients; il se traduit par des sensations subjectives de dysphagie ou de dyspnée, de suffocation, sans signe de détresse respiratoire (absence de cyanose et d'hypoxie), de laryngospasme ou de bronchospasme (absence de stridor et de sifflements).

Dysesthésie, paresthésie des extrémités et neuropathie périphérique

La toxicité limitant la dose d'ELOXATIN est essentiellement neurologique. Elle se traduit par une neuropathie périphérique sensorielle caractérisée par une dysesthésie et/ou une paresthésie

des extrémités, accompagnées ou non de crampes, souvent déclenchée par une exposition au froid (dans de 85 à 95 % des cas).

La durée de ces symptômes, généralement régressifs entre les cycles de traitement, s'accroît avec la répétition de ceux-ci. La survenue de douleurs et/ou d'une gêne fonctionnelle nécessite, selon la durée des symptômes, l'ajustement de la dose, voire l'arrêt du traitement (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Cette gêne fonctionnelle, s'observant notamment par une difficulté à exécuter des gestes fins, est une conséquence possible de l'atteinte sensorielle. Le risque de survenue d'une gêne fonctionnelle pour une dose cumulée d'environ 800 mg/m² (soit 10 cycles) se chiffre à 15 % ou moins. Les signes et les symptômes neurologiques s'atténuent dans la majorité des cas à l'arrêt du traitement.

Autres manifestations neurologiques

Au nombre des autres symptômes qui ont parfois été observés, on a signalé un dysfonctionnement des nerfs crâniens pouvant prendre la forme d'un événement isolé ou de plusieurs événements combinés, notamment un ptosis, une diplopie, une aphonie, une dysphonie, un enrouement, parfois décrit comme une paralysie des cordes vocales, une sensation anormale à la langue ou une dysarthrie, parfois décrite comme une aphasie, une névralgie faciale, une douleur faciale, une douleur oculaire, une baisse de l'acuité visuelle et une altération du champ visuel. Les manifestations suivantes ont également été observées : spasme massétérin, spasmes musculaires, contractions musculaires involontaires, secousses musculaires, myoclonie, troubles de la coordination, démarche anormale, ataxie, troubles de l'équilibre, serrement/pression/inconfort/douleur dans la gorge ou dans la poitrine.

Affections cutanées et sous-cutanées :

L'alopécie a été signalée pour l'ensemble des études cliniques chez les patients ayant reçu ELOXATIN, soit chez environ le tiers d'entre eux (tous grades confondus), et elle était d'intensité légère dans la majorité des cas.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables ci-après ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance réalisée à l'échelle mondiale.

Réactions allergiques :

Courants (≥ 1 %, < 10 %) : réactions anaphylactiques, notamment un bronchospasme, une douleur thoracique, un œdème de Quincke, une hypotension ou un choc anaphylactique

Système nerveux :

Courants (≥ 1 %, < 10 %) : manifestations neurosensorielles aiguës, dysesthésie, paresthésie des extrémités, neuropathie périphérique

D'autres symptômes parfois observés, et touchant surtout les nerfs crâniens, peuvent apparaître de façon combinée ou isolée, notamment les suivants : troubles de la coordination, démarche anormale, sensation anormale à la langue, aphasie, aphonie, ataxie, troubles de l'équilibre, diplopie, dysphonie, douleur oculaire, douleur faciale, fasciculations, enrouement, contractions musculaires involontaires, spasme massétérin, spasmes musculaires, secousses musculaires, myoclonie, ptosis, serrement/pression/inconfort/douleur dans la gorge ou dans la poitrine, névralgie faciale, paralysie des cordes vocales.

Rares (≥ 0,01 %, < 0,1 %) : dysarthrie, signe de Lhermitte, réduction des réflexes tendineux

Fonction hépatique/biliaire :

Très rares (< 0,01 %) : syndrome d'obstruction sinusoidale du foie, appelé également *maladie veino-occlusive du foie*, ou manifestations pathologiques associées à ce trouble hépatique, telles que l'hyperplasie régénérative nodulaire, la péliose, la fibrose périsinusoidale et l'hypertension portale

Appareil digestif :

Rares (≥ 0,01 %, < 0,1 %) : colite, y compris la diarrhée attribuable à *Clostridium difficile*

Une déshydratation, une hypokaliémie, une acidose métabolique, un iléus, une occlusion intestinale et une altération de la fonction rénale peuvent être provoqués par des vomissements ou une diarrhée graves, notamment lorsqu'ELOXATIN est administré en concomitance avec du 5-FU.

Troubles de l'ouïe et du système vestibulaire :

Rares (≥ 0,01 %, < 0,1 %) : surdité

Système immunitaire :

Rares (≥ 0,01 %, < 0,1 %) : anémie hémolytique immuno-allergique, thrombopénie immuno-allergique

Fonction rénale :

Quelques cas de nécrose tubulaire aiguë, de néphrite interstitielle aiguë et d'insuffisance rénale aiguë ont été signalés.

Anomalies érythrocytaires :

Rares (≥ 0,01 %, < 0,1 %) : hémolyse

Appareil respiratoire :

Rares (≥ 0,01 %, < 0,1 %) : pneumopathie interstitielle aiguë, fibrose pulmonaire (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

Peau :

Très courants (≥ 10 %) : réaction au point d'injection, notamment une douleur, de la rougeur, de l'enflure et une thrombose localisées

La survenue d'une extravasation peut également causer une douleur et une inflammation localisées. Cette manifestation peut être grave et entraîner des complications telle une nécrose, en particulier lorsqu'ELOXATIN est administré dans une veine périphérique.

Fonction visuelle :

Rares (≥ 0,01 %, < 0,1 %) : baisse de l'acuité visuelle, névrite ophtalmique, altération du champ visuel

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude particulière n'a été menée pour évaluer une éventuelle interaction entre ELOXATIN et les médicaments métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450.

Des études *in vitro* ont permis de démontrer qu'ELOXATIN n'est pas métabolisé par les isoenzymes du cytochrome P450 et n'inhibe pas l'activité de celles-ci chez l'être humain. Aucune interaction n'est donc à prévoir entre ELOXATIN et les médicaments métabolisés par ce système.

Bien que cette hypothèse n'ait fait l'objet d'aucune étude formelle, on pense que la clairance des dérivés du platine, principalement éliminés dans l'urine, pourrait être ralentie par l'administration concomitante de composés potentiellement néphrotoxiques (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Interactions médicament-médicament

L'administration d'une dose unique de 85 mg/m² d'ELOXATIN immédiatement avant celle du 5-FU n'a pas modifié le degré d'exposition du patient au 5-FU. Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée après l'administration d'une dose de 85 mg/m² d'ELOXATIN en association avec le 5-FU/LV chez les patients qui recevaient le traitement toutes les 2 semaines. On a toutefois noté une augmentation d'environ 20% de la concentration plasmatique de 5-FU lors de l'injection de doses de 130 mg/m² d'ELOXATIN toutes les 3 semaines.

In vitro, la prise de médicaments tels que l'érythromycine, les salicylés, le valproate de sodium, le granisétron et le paclitaxel n'ont aucunement modifié la liaison protéique du platine.

Les essais cliniques et les rapports de pharmacovigilance ont fait état d'un allongement du temps de Quick et d'une augmentation du RIN, parfois associés à des hémorragies, chez des patients qui avaient reçu l'association ELOXATIN et 5-FU/LV en concomitance avec des anticoagulants. Par conséquent, une surveillance accrue peut se révéler nécessaire chez les patients qui sont traités par cette association médicamenteuse et qui doivent également prendre des anticoagulants oraux.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux essais de laboratoire n'a été établie.

Pour signaler un effet indésirable, contactez le Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM):

par téléphone (numéro sans frais): 1 866 234-2345

par télécopieur (numéro sans frais): 1 866 678-6789

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

par courrier: Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM)

Santé Canada

Indice de l'adresse: 0201G2

Ottawa (Ontario) K1A 1B9



Administration

Considérations posologiques

- La posologie doit être ajustée selon la tolérance du patient.
- Un ajustement de la dose peut s'avérer nécessaire en présence d'une diarrhée grave ou potentiellement mortelle, de neurotoxicité ou de toxicité hématologique (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique).

Posologie recommandée et ajustement posologique

PATIENTS AYANT REÇU OU NON UN TRAITEMENT PRÉALABLE DU CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE

Le schéma posologique recommandé toutes les 2 semaines se présente comme suit:

Jour 1 :

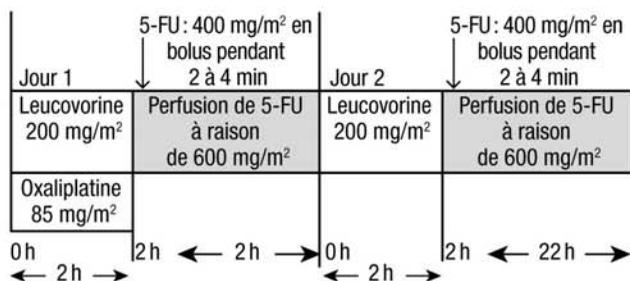
Le traitement s'amorce par une dose de 85 mg/m² d'ELOXATIN diluée dans 250 à 500 ml d'une solution de glucose à 5% (solution aqueuse de dextrose à 5%, 50 mg/ml), en perfusion i.v., administrée en même temps qu'une dose de 200 mg/m² de leucovorine diluée dans une solution de glucose à 5% (solution aqueuse de dextrose à 5%), en perfusion i.v., pendant 2 à 6 heures, dans des sacs séparés munis d'une tubulure de perfusion en Y.

On administre ensuite le 5-FU à raison de 400 mg/m², en bolus i.v., pendant 2 à 4 minutes, puis de 600 mg/m² dilués dans 500 ml d'une solution de glucose à 5% (solution aqueuse de dextrose à 5%, recommandée), en perfusion i.v., pendant 22 heures.

Jour 2 :

Le patient reçoit une dose de 200 mg/m² de leucovorine en perfusion i.v., pendant 2 heures.

On administre ensuite le 5-FU à raison de 400 mg/m², en bolus i.v., pendant 2 à 4 minutes, puis de 600 mg/m² dilués dans 500 ml d'une solution de glucose à 5% (solution aqueuse de dextrose à 5%, recommandée), en perfusion i.v., pendant 22 heures.



Personnes âgées (≥ 65 ans): La dose initiale reste la même dans ce groupe d'âge. Toutefois, lors des études menées chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique et ayant été traités par ELOXATIN en association avec le 5-FU/LV, la fatigue, la déshydratation, la diarrhée, la leucopénie et la syncope ont été plus fréquentes chez ceux qui étaient âgés 65 ans et plus que chez ceux qui avaient moins de 65 ans, quoique la différence n'ait pas été statistiquement significative.

Appareil digestif: Une fois l'état du patient normalisé à la suite d'une toxicité gastro-intestinale de grade 3 ou 4 (survenue malgré un traitement prophylactique), il est recommandé de réduire la dose d'ELOXATIN à 65 mg/m² et celle du 5-FU, de 20% (300 mg/m² en bolus et 500 mg/m² en perfusion pendant 22 heures).

Système sanguin: Une fois l'état du patient normalisé à la suite d'une neutropénie de grade 3 ou 4 (NAPN < 1,0 x 10⁹/L) ou d'une thrombopénie de grade 3 ou 4 (numération plaquettaire < 50 x 10⁹/L), il est recommandé de réduire la dose d'ELOXATIN à 65 mg/m² et celle du 5-FU, de 20% (300 mg/m² en bolus et 500 mg/m² en perfusion pendant 22 heures). On doit attendre que le taux de polynucléaires neutrophiles soit ≥ 1,5 x 10⁹/L et la numération plaquettaire, ≥ 75 x 10⁹/L, avant d'administrer la prochaine dose.

Système nerveux: Lors des essais sur le cancer colorectal métastatique, la gravité de la neurotoxicité a été établie en fonction d'une échelle définie dans le protocole de l'étude et sur laquelle se sont appuyées les recommandations pour l'ajustement posologique d'ELOXATIN.

Tableau 9 – Échelle de neurotoxicité servant à l'ajustement de la dose d'oxaliplatine

Toxicité (grade)	Durée de la toxicité		Persistance ^a entre les cycles
	1-7 jours	> 7 jours	
Paresthésie/dysesthésie ^b sans gêne fonctionnelle (grade 1)	Aucun ajustement	Aucun ajustement	Aucun ajustement
Paresthésie/dysesthésie ^b associée à une gêne fonctionnelle, mais ne nuisant pas aux activités quotidiennes (grade 2)	Aucun ajustement	Aucun ajustement	65 mg/m ²
Paresthésie/dysesthésie ^b s'accompagnant de douleur ou associée à une gêne fonctionnelle nuisant aux activités quotidiennes (grade 3)	Aucun ajustement	65 mg/m ²	Arrêt du traitement
Paresthésie/dysesthésie persistante invalidante ou menaçant le pronostic vital (grade 4)	Arrêt du traitement	Arrêt du traitement	Arrêt du traitement
Dysesthésie pharyngolaryngée aiguë ^b (pendant ou après la perfusion de 2 heures)	⌚ durée de la prochaine perfusion à 6 heures ^c	⌚ durée de la prochaine perfusion à 6 heures ^c	⌚ durée de la prochaine perfusion à 6 heures ^c

^a Non normalisée avant le début du prochain cycle.

^b Susceptible d'avoir été déclenchée par le froid.

^c Peut aussi avoir été traité préalablement par une benzodiazépine.

Chez les patients qui présentent une dysesthésie pharyngolaryngée aiguë (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES) pendant la perfusion de 2 heures ou au cours des heures qui suivent, on augmentera la durée de la prochaine perfusion à 6 heures. Afin d'éviter la survenue de cet effet indésirable, on doit informer le patient d'éviter de s'exposer à de basses températures et de ne pas consommer de boissons ou d'aliments froids pendant un traitement par ELOXATIN ni au cours des heures qui suivent.

Il n'est pas nécessaire d'apporter des ajustements au schéma posologique du 5-FU/LV en cas de neurotoxicité.

Insuffisance rénale: L'emploi d'ELOXATIN chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave n'a pas été étudié. En présence d'insuffisance rénale modérée, le traitement peut être amorcé à la dose habituelle recommandée tout en surveillant étroitement la fonction rénale. La dose doit être ajustée en fonction de la toxicité (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

Insuffisance hépatique: On n'a observé aucune augmentation des effets toxiques aigus liés à l'administration d'ELOXATIN aux patients qui présentaient des anomalies fonctionnelles hépatiques au départ. Aucun ajustement posologique particulier n'a été effectué chez ces patients au cours des essais cliniques.

Administration

ELOXATIN est considéré comme un agent émétogène. Il est donc recommandé d'administrer un antiémétique, notamment un inhibiteur des récepteurs 5 HT₃, associé ou non à de la dexaméthasone, avant le traitement par ELOXATIN.

L'administration d'ELOXATIN ne nécessite aucune hydratation préalable.

ELOXATIN s'administre en perfusion i.v.

La solution aqueuse ELOXATIN doit être diluée avant l'emploi (voir la sous-section Dilution préalable à la perfusion).

ELOXATIN doit être dilué dans 250 à 500 ml d'une solution de glucose à 5% afin d'obtenir une concentration minimale de 0,2 mg/ml, puis administré en perfusion durant 2 à 6 heures dans un cathéter veineux central ou une veine périphérique.

En cas d'extravasation, il faut interrompre la perfusion immédiatement.

Directives d'emploi avec la leucovorine (comme le folinate de calcium ou le folinate disodique):

On administre une dose de 85 mg/m² d'ELOXATIN dilués dans 250 à 500 ml d'une solution de glucose à 5% en même temps que la leucovorine diluée dans une solution de glucose à 5%, en perfusion i.v., pendant 2 à 6 heures, au moyen d'une tubulure de perfusion en Y placée juste avant d'amorcer la perfusion.

Ces 2 médicaments ne doivent pas être mélangés dans le même sac de perfusion.

La leucovorine ne doit pas contenir de trométamol comme excipient. Elle doit uniquement être diluée dans une solution de glucose isotonique à 5%; on ne doit jamais la combiner à une solution alcaline ou à une solution renfermant du chlorure ou du chlorure de sodium.

Pour obtenir plus de détails sur la leucovorine, se reporter à la monographie et à la notice d'accompagnement de ce produit.

Directives d'emploi avec le 5-FU:

ELOXATIN doit toujours être administré avant les fluoropyrimidines, comme le 5-FU.

Après l'administration d'ELOXATIN, il faut rincer la tubulure de perfusion avant d'administrer le 5-FU.

Pour obtenir plus de détails sur le 5-FU, se reporter à la monographie et à la notice d'accompagnement de ce produit.

Dilution préalable à la perfusion

Seule une solution de glucose à 5% doit être utilisée pour diluer le produit.

NE JAMAIS employer pour la dilution une solution renfermant du chlorure ou du chlorure de sodium.

Examiner la solution avant de l'employer pour en vérifier la limpidité et la couleur, ainsi que la présence de particules, de précipités et de fuites; ne l'utiliser que si elle est limpide et exempte de particules, de précipités, si sa couleur n'est pas altérée et qu'il n'y a pas de fuite.

Le médicament doit être utilisé une seule fois. Tout reste de solution doit être jeté.

Ne pas utiliser d'aiguilles ou de dispositifs d'administration contenant de l'aluminium qui pourrait entrer en contact avec ELOXATIN pour préparer ou mélanger le médicament; ce type de métal entraîne une dégradation des composés de platine.

La compatibilité de la solution pour perfusion ELOXATIN a été évaluée au moyen de dispositifs d'administration typiques en PVC.

SOLUTION AQUEUSE ELOXATIN

Retirer la quantité nécessaire de solution concentrée du ou des flacons et la diluer dans 250 à 500 ml d'une solution de glucose à 5% afin d'obtenir une concentration d'ELOXATIN comprise entre 0,2 mg/ml et 0,7 mg/ml (0,70 mg/ml étant la plus forte concentration en pratique clinique pour l'administration d'une dose de 85 mg/m² d'oxaliplatine).

La stabilité physicochimique d'ELOXATIN a été démontrée dans une plage de concentrations se situant entre 0,2 mg/ml et 2,0 mg/ml. Après sa dilution dans une solution de glucose à 5%, le produit est demeuré chimiquement et physiquement stable pendant 24 heures à une température de 25 °C, et pendant 48 heures à une température se situant entre 2 et 8 °C. Sur le plan microbiologique, la solution pour perfusion doit être utilisée immédiatement. Dans le cas contraire, la durée et les conditions de conservation préalables à l'emploi relèvent exclusivement de l'utilisateur. Le produit doit normalement être conservé pendant tout au plus 24 heures, à une température comprise entre 2 et 8 °C, à moins que la dilution ait été réalisée dans des conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

Incompatibilités

- NE PAS administrer le produit non dilué.
- Seule une solution de glucose à 5% doit être utilisée pour diluer le produit.
- NE PAS diluer ELOXATIN dans une solution saline ou d'autres solutions renfermant des ions chlorure (notamment du calcium, du potassium ou du chlorure de sodium).
- Le produit dilué ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments dans le même sac ou la même tubulure de perfusion. ELOXATIN peut toutefois être administré en concomitance avec la leucovorine au moyen d'une tubulure de perfusion en Y (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration, Directives d'emploi avec la leucovorine).
- NE PAS mélanger ELOXATIN avec des solutions ou des médicaments alcalins, en particulier le 5-FU, les préparations de leucovorine renfermant du trométamol comme excipient et d'autres substances actives contenant des sels de trométamol. Les solutions et les médicaments alcalins nuisent à la stabilité d'ELOXATIN.
- NE PAS utiliser de dispositifs d'administration contenant de l'aluminium.

Élimination

Les résidus du médicament, de même que tout matériel employé pour sa dilution et son administration doivent être détruits selon les procédures normalisées de l'hôpital relativement aux agents

cytotoxiques, conformément aux dispositions locales en vigueur sur l'élimination des déchets dangereux.

SURDOSAGE

En cas de surdosage, on peut s'attendre à une aggravation des effets indésirables. À ce jour, on a signalé 5 cas de surdosage d'ELOXATIN. Un des patients, qui avait reçu ELOXATIN à raison de 2 doses de 130 mg/m² (dose cumulative de 260 mg/m²) en 24 heures, a présenté une thrombopénie de grade 4 (< 25 x 10⁹/L) non accompagnée de saignements, et s'est rétabli. Deux autres patients ont reçu ELOXATIN par erreur plutôt que du carboplatine, à raison d'une dose totale de 500 mg et de 650 mg, respectivement. Le premier d'entre eux a d'abord présenté une dyspnée, une respiration sifflante, une paresthésie, des vomissements abondants et une douleur thoracique le jour même du traitement, puis a ultérieurement souffert d'une insuffisance respiratoire et d'une bradycardie grave; ce patient est décédé, malgré les efforts de réanimation déployés. Le second patient a lui aussi présenté une dyspnée, une respiration sifflante, une paresthésie et des vomissements, mais ses symptômes se sont résorbés après l'administration des soins de soutien appropriés. On a également fait état de l'apparition rapide d'une dysesthésie chez un autre patient, à qui on avait administré une dose de 700 mg par erreur. Des soins de soutien comprenant le remplacement des liquides et des électrolytes et une transfusion plaquettaire lui ont été prodigués à l'hôpital, et il s'est rétabli 15 jours après le surdosage. Le cinquième patient a également reçu une surdose d'ELOXATIN par erreur, soit 360 mg plutôt que 120 mg, administrés au cours d'une perfusion de 1 heure. Au terme de la perfusion, le patient a subi 2 épisodes de vomissements, un laryngospasme et une paresthésie. Les symptômes de laryngospasme sont totalement disparus en moins de 30 minutes, et la paresthésie commençait à s'estomper 1 heure après sa survenue.

Il n'y a pas d'antidote connu à ELOXATIN. Outre la thrombopénie, les complications possibles d'un surdosage d'ELOXATIN comprennent la dépression médullaire, les nausées et les vomissements, la diarrhée, la neurotoxicité et la toxicité cardiaque. Dans le cas où on soupçonne un surdosage, un suivi étroit du patient et l'administration d'un traitement de soutien s'imposent.

STABILITÉ ET CONSERVATION

SOLUTION AQUEUSE ELOXATIN

Conserver le produit à une température se situant entre 15 et 30 °C, à l'abri du gel. Si le produit doit être gardé pendant une longue période, ne pas l'exposer à la lumière.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Comme tout autre produit éventuellement toxique, les solutions ELOXATIN doivent être préparées et manipulées avec précaution.

La manipulation de cet agent cytotoxique par le personnel médical commande un ensemble de précautions permettant d'assurer la protection de l'utilisateur et de son environnement. Si le concentré ou la solution pour perfusion ELOXATIN entrent en contact avec la peau, laver à fond la région touchée avec de l'eau sans délai. En cas de contact avec une muqueuse, laver à fond avec de l'eau sans délai.

Il faut prendre en considération la façon de manipuler et d'éliminer convenablement les antinéoplasiques. Plusieurs recommandations à ce sujet ont été publiées (voir les références AMA Council Report, 1985; ASHP, 1990; ONS, 1988 et 1999; OSHA, 1986); cependant, les auteurs ne s'entendent pas tous sur la nécessité ou la pertinence des procédures recommandées.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT SOLUTION AQUEUSE ELOXATIN

ELOXATIN se présente en flacon de verre transparent à usage unique, muni d'un bouchon gris et d'une bague avec opercule rabattable, renfermant 50 ou 100 mg d'oxaliplatine sous forme de solution aqueuse stérile, sans agent de conservation, à une concentration de 5 mg/ml. Le produit contient également de l'eau pour injection, USP, comme ingrédient inactif.

Renseignements supplémentaires

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

PATIENTS N'AYANT REÇU AUCUN TRAITEMENT PRÉALABLE DU CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE

Au total, 259 patients ont reçu l'association ELOXATIN et 5-FU/LV lors d'un essai mené avec randomisation chez des patients n'ayant reçu aucun traitement préalable du cancer colorectal métastatique (voir la section ESSAIS CLINIQUES).

Vingt-six pour cent (26%) de ces patients et 8% de ceux ayant reçu l'association irinotécan et 5-FU/LV ont dû abandonner leur traitement en raison d'effets indésirables, le plus souvent d'ordre gastro-intestinal, hématologique ou neurologique.

La fréquence des décès, toutes causes confondues, survenus durant les 30 premiers jours de traitement, s'est établie à 3% chez les patients ayant reçu l'association ELOXATIN et 5-FU/LV, à 5%, chez ceux ayant reçu l'association irinotécan et 5-FU/LV, et à 3%, chez les patients ayant reçu l'association ELOXATIN et irinotécan. Les décès survenus dans les 60 jours suivant le début du traitement ont été de l'ordre de 2% dans le groupe traité par l'association ELOXATIN et 5-FU/LV, de 5%, dans le groupe traité par l'association irinotécan et 5-FU/LV, et de 3%, dans le groupe traité par l'association ELOXATIN et irinotécan. Les décès survenus dans les 60 jours suivant le début du traitement dans le groupe traité par l'association ELOXATIN et 5-FU/LV ont été attribués à l'évolution de la maladie, à la septicémie, à la déshydratation ou à un déséquilibre électrolytique et à l'insuffisance hépatique.

Les effets indésirables suivants ont été signalés plus fréquemment chez les patients d'au moins 65 ans recevant l'association ELOXATIN et 5-FU/LV : symptômes constitutionnels, fatigue, anorexie, déshydratation, leucopénie, troubles locomoteurs, syncope et troubles pulmonaires.

Tous grades d'effets indésirables confondus, le nombre total de cas rapportés s'est révélé comparable entre les groupes de traitement et les populations. Par contre, les effets de grades 3 et 4 ont été observés plus souvent chez les femmes, sans égard au traitement administré.

Le tableau ci-dessous montre les effets indésirables survenus chez ≥ 5% des patients traités par l'association ELOXATIN et 5-FU/LV lors de l'essai de base mené chez des patients n'ayant reçu aucun traitement préalable du cancer colorectal métastatique (voir la section ESSAIS CLINIQUES).

Tableau 1 – Effets indésirables survenus chez ≥ 5% des patients traités par l'association ELOXATIN et 5-FU/LV lors d'un essai mené chez des patients n'ayant reçu aucun traitement préalable du cancer colorectal métastatique – par appareil, système ou organe touché

Effet indésirable (Classification de l'OMS)	ELOXATIN + 5-FU/LV N = 259		irinotécan + 5-FU/LV N = 256		ELOXATIN + irinotécan N = 258	
	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)
Tout effet indésirable	99	82	98	70	99	76
Allergie/immunologie						
Rhinite allergique	10	0	6	0	6	0
Hypersensibilité	12	2	5	0	6	1
Système cardiovasculaire						
Edème	15	0	13	< 1	10	1
Thrombose	6	5	6	6	3	3
Organisme entier						
Fatigue	70	7	58	11	66	16
Fièvre – sans NAPN*	16	1	9	< 1	9	0
Frissons	8	< 1	2	0	7	0
Hyperhydroses	5	0	6	0	12	0
Perte pondérale	11	0	9	< 1	11	< 1
Peau et annexes cutanées						
Alopécie	38	0	44	0	67	0
Troubles cutanés (SAP*)	6	0	1	0	2	0
Sécheresse de la peau	6	0	2	0	5	0
Bouffées vasomotrices	7	0	2	0	5	0
Réaction au point d'injection	6	0	1	0	4	1
Prurit	6	0	4	0	2	0
Éruptions cutanées	11	< 1	4	0	7	1
Réactions cutanées – syndrome main-pied	7	1	2	< 1	1	0
Appareil digestif						
Anorexie	35	2	25	4	27	5
Constipation	32	4	27	2	21	2
Déshydratation	9	5	16	11	14	7
Diarrhée – avec colostomie	13	2	16	7	16	3

Effet indésirable (Classification de l'OMS)	ELOXATIN + 5-FU/LV N = 259		irinotécan + 5-FU/LV N = 256		ELOXATIN + irinotécan N = 258	
	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)
Diarrhée – sans colostomie	56	12	65	29	76	25
Dyspepsie	12	0	7	0	5	< 1
Dysphagie	5	0	3	0	3	< 1
Flatulences	9	0	6	0	5	< 1
Sécheresse de la bouche	5	0	2	0	3	0
Nausées	71	6	67	15	83	19
Stomatite	38	0	25	1	19	< 1
Altération du goût	14	0	6	0	8	< 1
Vomissements	41	4	43	13	64	23
Troubles hémorragiques						
Épistaxis	10	0	2	0	2	< 1
Infections/Neutropénie fébrile						
Infection – NAPN*	8	8	12	11	9	8
Infection – sans NAPN*	10	4	5	1	7	2
Système nerveux						
Anxiété	5	0	2	0	6	< 1
Dépression	9	1	5	< 1	7	1
Étourdissements	8	< 1	6	0	10	1
Insomnie	13	0	9	0	11	0
Troubles neurosensoriels	12	1	2	0	9	1
Paresthésie	77	18	16	2	62	7
Dyesthésie pharyngolaryngée	38	2	1	0	28	1
Système oculaire/Fonction visuelle						
Vision anormale	5	0	2	< 1	6	1
Larmoiement	9	0	1	0	2	< 1
Douleurs						
Douleurs abdominales	29	8	31	7	39	10
Arthralgie	5	< 1	5	0	8	< 1
Céphalées	13	< 1	6	< 1	9	< 1
Myalgie	14	2	6	0	9	2
Douleur	7	1	5	1	6	1
Appareil respiratoire						
Toux	35	1	25	2	17	< 1
Dyspnée	18	7	14	3	11	2
Fonction rénale/Appareil génito-urinaire						
Pollakiurie	5	1	2	< 1	3	1

* NAPN : nombre absolu de polynucléaires neutrophiles; SAP : sans autre précision

Lors du même essai de base, les effets indésirables suivants, qui pourraient être importants, ont été signalés le plus souvent chez moins de 5% des patients traités par l'association ELOXATIN et 5-FU/LV, sans égard au lien de causalité.

Système cardiovasculaire : hypertension, hypotension, modification du temps de Quick

Peau et annexes cutanées : altérations unguéales, changement de pigmentation, urticaire

Appareil digestif : troubles gastro-intestinaux (sans autre précision)

Troubles hémorragiques : rectorragie

Infections/Neutropénie fébrile : infection liée au cathéter, neutropénie fébrile, infection inconnue

Métabolisme/Épreuves de laboratoire : troubles du métabolisme et anomalies des résultats des épreuves de laboratoire

Système nerveux : syncope, vertiges

Douleurs : douleurs osseuses, douleur thoracique, névralgie, douleur rectale

Appareil respiratoire : hoquet, hypoxie, pneumonite, troubles pulmonaires (sans autre précision)

Fonction rénale/Appareil génito-urinaire : élévation du taux de créatinine, dysurie

PATIENTS AYANT REÇU UN TRAITEMENT PRÉALABLE DU CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE

Au total, 791 patients ont pris part à un essai mené avec randomisation chez des patients atteints d'un cancer colorectal réfractaire et récidivant. Deux cent soixante-huit (268) d'entre eux ont reçu l'association ELOXATIN et 5-FU/LV (voir la section ESSAIS CLINIQUES).

Quatorze pour cent (14%) des patients du groupe traité par l'association ELOXATIN et 5-FU/LV et 7% de ceux ayant reçu uniquement le 5-FU/LV ont dû abandonner leur traitement en raison d'effets indésirables, tels que des réactions allergiques, de la fatigue, des troubles gastro-intestinaux, des troubles hématologiques ou des neuropathies.

La fréquence des décès, toutes causes confondues, survenus durant les 30 premiers jours de traitement, s'est établie à 6% chez les patients ayant reçu l'association ELOXATIN et 5-FU/LV, à 6% chez ceux ayant reçu ELOXATIN seul et à 5% chez les patients ayant reçu le 5-FU/LV seul.

Les effets indésirables suivants ont été signalés plus fréquemment chez les patients d'au moins 65 ans recevant l'association ELOXATIN et 5-FU/LV : cellulite, troubles cardiovasculaires généraux, anorexie, déshydratation, dysfonctions plaquettaires, troubles hémorragiques et troubles de la coagulation, termes secondaires.

Tous grades d'effets indésirables confondus, le nombre de cas rapportés s'est révélé comparable entre les groupes de traitement et les populations (hommes et femmes). Par contre, les effets de grades 3 et 4 ont été

observés plus souvent chez les femmes, sans égard au traitement administré.

Le tableau ci-dessous montre les effets indésirables survenus chez $\geq 5\%$ des patients traités par l'association ELOXATIN et 5-FU/LV lors de l'essai de base mené chez des patients ayant reçu un traitement préalable (voir la section ESSAIS CLINIQUES).

Tableau 2 – Effets indésirables survenus chez $\geq 5\%$ des patients traités par l'association ELOXATIN et 5 FU/LV lors d'un essai mené chez des patients ayant reçu un traitement préalable du cancer colorectal – par appareil, système ou organe touché

Effet indésirable (Classification de l'OMS)	ELOXATIN + 5-FU/LV N = 268		ELOXATIN N = 266		5-FU/LV N = 257	
	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)
Tout effet indésirable	100	81	100	46	98	44
Point d'injection						
Réaction au point d'injection	13	3	7	0	7	1
Système nerveux autonome						
Bouffées vasomotrices	10	0	3	0	2	0
Organisme entier						
Lésion accidentelle	7	0	2	0	4	0
Réaction allergique	8	1	3	1	2	1
Douleur thoracique	8	1	4	<1	5	1
Fatigue	75	10	59	10	57	6
Fièvre	31	0	20	1	19	1
Douleur	16	2	13	3	12	3
Frissons	11	0	7	0	5	0
Perte pondérale	9	<1	8	0	6	0
Système cardiovasculaire – Troubles généraux						
Enflure des jambes	8	<1	5	1	6	1
Œdème périphérique	6	0	3	<1	5	1
Systèmes nerveux central et périphérique						
Étourdissements	15	1	7	<1	9	<1
Céphalées	16	<1	14	0	10	1
Neuropathie	6	<1	9	0	2	<1
Paresthésie	54	7	49	2	13	0
Troubles sensoriels	58	4	58	4	2	0
Appareil digestif						
Douleurs abdominales	35	4	32	6	33	5
Anorexie	33	3	25	2	22	2
Constipation	33	1	32	2	24	1
Diarrhée	65	11	40	3	42	2
Dyspepsie	13	0	7	0	9	0
Flatulences	9	0	5	<1	8	0
Hoquet	5	<1	2	0	1	<1
Occlusion intestinale	5	5	4	3	2	2
Mucosite (SAP*)	8	1	2	0	9	1
Nausées	68	10	58	4	53	2
Stomatite	28	2	8	0	22	1
Vomissements	44	9	38	5	27	2
Métabolisme et nutrition						
Déshydratation	9	4	5	3	4	2
Appareil locomoteur						
Arthralgie	10	1	8	<1	11	3
Dorsalgie	16	2	11	<1	17	4
Myalgie	6	<1	4	0	2	0
Néoplasmes						
Aggravation des néoplasmes malins	13	12	10	9	13	13
Dysfonctions plaquettaires, troubles hémorragiques et troubles de la coagulation						
Épistaxis	11	0	3	0	3	0
Hématurie	6	2	1	0	3	1
Thrombopénie	15	5	5	1	0	0
Troubles mentaux						
Anxiété	7	<1	6	0	5	0
Dépression	7	<1	5	0	5	<1
Insomnie	16	0	9	<1	5	0
Anomalies érythrocytaires						
Anémie	20	5	7	1	11	2
Appareil respiratoire						
Toux	19	2	10	<1	13	0

Effet indésirable (Classification de l'OMS)	ELOXATIN + 5-FU/LV N = 268		ELOXATIN N = 266		5-FU/LV N = 257	
	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)
Dyspnée	20	3	13	4	13	2
Pharyngite	10	0	2	0	7	0
Rhinite	13	0	6	0	7	0
Sinusite	6	0	3	0	4	0
Infection des voies respiratoires supérieures	12	1	7	0	9	0
Peau et annexes cutanées						
Alopécie	8	0	3	<1	4	0
Éruptions cutanées	14	0	4	0	5	0
Exfoliation cutanée	9	1	2	0	11	1
Hyperhydrose	7	0	8	0	4	0
Organes des sens						
Altération du goût	12	0	3	0	4	0
Appareil génito-urinaire						
Dysurie	6	<1	1	0	2	<1
Infection des voies urinaires	5	<1	5	2	4	1
Fonction visuelle						
Larmoiement	8	0	1	0	8	0
Anomalies leucocytaires et troubles du SRE*						
Baisse du taux de polynucléaires neutrophiles	5	2	0	0	<1	<1
Granulocytopenie	52	41	1	0	9	3
Leucopénie	9	4	0	0	1	<1

* SAP : sans autre précision; SRE : système réticulo-endothélial

Lors du même essai de base, les effets indésirables suivants, qui pourraient être importants, ont été signalés le plus souvent chez moins de 5% des patients traités par l'association ELOXATIN et 5-FU/LV, sans égard au lien de causalité.

Organisme entier – Troubles généraux : ascites

Système cardiovasculaire – Troubles généraux : œdème

Systèmes nerveux central et périphérique : ataxie

Appareil digestif : sécheresse de la bouche, reflux gastro-œsophagien, ténésme

Troubles de la fréquence et du rythme cardiaque : tachycardie

Appareil locomoteur : douleurs osseuses

Dysfonctions plaquettaires, troubles hémorragiques et troubles de la coagulation : ecchymoses, thrombophlébite profonde, méléna, rectorragie

Appareil respiratoire : pneumonie

Peau et annexes cutanées : sécheresse de la peau, éruption cutanée érythémateuse, prurit, troubles cutanés

Fonction visuelle : troubles de la vision, conjonctivite

Anomalies leucocytaires et troubles du système réticulo-endothélial (SRE) : neutropénie fébrile

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

PATIENTS N'AYANT REÇU AUCUN TRAITEMENT PRÉALABLE DU CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE

Tableau 3 – Effets indésirables d'ordre hépatique observés chez des patients n'ayant reçu aucun traitement préalable du cancer colorectal métastatique ($\geq 5\%$ des patients)

Effet indésirable (Classification de l'OMS)	ELOXATIN + 5-FU/LV N = 259		Irinotécan + 5-FU/LV N = 256		ELOXATIN + irinotécan N = 258	
	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)
Modification du taux des phosphatases alcalines	16	0	7	0	16	2
Modification du taux d'ALAT (SGPT)*	6	1	2	0	5	2
Modification du taux d'ASAT (SGOT)*	17	1	2	<1	11	1
Modification du taux de bilirubine totale	6	<1	3	1	3	2
Hypoalbuminémie	8	0	5	2	9	<1

* ALAT (SGPT) : alanine aminotransférase; ASAT (SGOT) : aspartate aminotransférase

Tableau 4 – Effets indésirables d'ordre hématologique cliniquement significatifs chez des patients n'ayant reçu aucun traitement préalable du cancer colorectal métastatique (≥ 5 % des patients) – par terme privilégié et appareil, système ou organe touché

Effet indésirable (Classification de l'OMS)	ELOXATIN + 5-FU/LV N = 259		irinotécan + 5-FU/LV N = 256		ELOXATIN + irinotécan N = 258	
	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)
Système sanguin						
Anémie	27	3	28	4	25	3
Leucopénie	87	20	84	23	78	25
Lymphopénie	6	2	4	1	5	2
Neutropénie	81	54	77	46	73	39
Thrombopénie	71	5	26	3	45	4

Tableau 5 – Effets indésirables d'ordre métabolique chez des patients n'ayant reçu aucun traitement préalable du cancer colorectal métastatique (≥ 5 % des patients) – par terme privilégié et appareil, système ou organe touché

Effet indésirable (Classification de l'OMS)	ELOXATIN + 5-FU/LV N = 259		irinotécan + 5-FU/LV N = 256		ELOXATIN + irinotécan N = 258	
	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)
Métabolisme et épreuves de laboratoire						
Hyperglycémie	14	2	11	3	12	3
Hypocalcémie	7	0	5	1	4	0
Hypokaliémie	11	3	7	4	6	2
Hyponatrémie	8	2	7	4	4	1

PATIENTS AYANT REÇU UN TRAITEMENT PRÉALABLE DU CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE

Tableau 6 – Anomalies des épreuves de la fonction hépatique observées chez des patients ayant reçu un traitement préalable du cancer colorectal métastatique (≥ 5 % des patients)

Résultats biologiques	ELOXATIN + 5-FU/LV N = 268		ELOXATIN N = 266		5-FU/LV N = 257	
	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)
Modification du taux des phosphatases alcalines	60	4	60	7	50	5
Modification du taux d'ALAT (SGPT)*	36	0	39	1	27	1
Modification du taux d'ASAT (SGOT)*	53	0	57	4	42	2
Modification du taux de bilirubine totale	13	1	15	4	20	6
Modification du taux de lactate déshydrogénase	53	22	53	23	46	24

* ALAT (SGPT) : alanine aminotransférase; ASAT (SGOT) : aspartate aminotransférase

Tableau 7 – Anomalies hématologiques significatives sur le plan clinique chez des patients ayant reçu un traitement préalable du cancer colorectal métastatique (≥ 5 % des patients) – par terme privilégié et appareil, système ou organe touché

Effet indésirable (Classification de l'OMS)	ELOXATIN + 5-FU/LV N = 268		ELOXATIN N = 266		5-FU/LV N = 257	
	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)
Système sanguin						
Anémie	84	5	61	2	67	2
Leucopénie	81	27	13	< 1	35	2
Neutropénie	77	52	7	0	25	6
Thrombopénie	67	6	28	2	21	0

Tableau 8 – Effets indésirables d'ordre métabolique chez des patients ayant reçu un traitement préalable du cancer colorectal métastatique (≥ 5 % des patients) – par terme privilégié et appareil, système ou organe touché

Effet indésirable (Classification de l'OMS)	ELOXATIN + 5-FU/LV N = 268		ELOXATIN N = 266		5-FU/LV N = 257	
	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)
Métabolisme et nutrition						
Hypokaliémie	9	6	3	2	3	1

Vous pouvez obtenir la monographie complète du produit sur le site www.sanofi-aventis.ca ou en communiquant avec sanofi-aventis Canada Inc., 2150, boul. Saint-Elzéar Ouest, Laval (Québec) H7L 4A8, au 1-800-265-7927.

Copyright © 2007 sanofi-aventis. Tous droits réservés.
sanofi-aventis Canada Inc. Laval (Québec) H7L 4A8



CDN.OXA.07.02.02F

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES ABRÉGÉS
POUR LES RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES COMPLETS,
VOIR LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT



INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

REMINYL (bromhydrate de galantamine) et REMINYL ER sont indiqués pour le traitement symptomatique des patients atteints de démence de type Alzheimer en phase légère à modérée. REMINYL et REMINYL ER n'ont pas fait l'objet d'essais cliniques contrôlés de plus de six mois.

REMINYL et REMINYL ER ne devraient être prescrits que par des cliniciens experts dans le diagnostic et le traitement de la maladie d'Alzheimer (ou après consultation d'un tel clinicien).

Gériatrie (≥ 85 ans) : Il existe peu de données concernant l'innocuité de REMINYL et de REMINYL ER chez ce groupe de patients voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**.

Pédiatrie (< 18 ans) : Aucune donnée n'étant disponible chez les enfants, l'utilisation de REMINYL et de REMINYL ER n'est pas recommandée chez les personnes de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

REMINYL (bromhydrate de galantamine) et REMINYL ER sont contre-indiqués chez les patients présentant une hypersensibilité connue au bromhydrate de galantamine, à d'autres dérivés alcaloïdes tertiaires ou à tout autre composant de la préparation. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, voir **Monographie de produit, PARTIE I : FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Carcinogénèse et mutagenèse
Voir **Monographie de produit, PARTIE II : TOXICOLOGIE – Carcinogénicité, Mutagénicité** pour une discussion sur les données issues d'études animales.

Cardiovasculaire

En raison de leur action pharmacologique, les inhibiteurs de la cholinestérase peuvent exercer un effet vagotonique sur les nœuds sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire et ainsi occasionner une bradycardie et un bloc cardiaque. Le risque d'un tel effet peut être particulièrement important chez les patients atteints de la maladie du sinus ou d'un autre trouble de la conduction supraventriculaire, ou chez ceux qui prennent un médicament concomitant entraînant une baisse significative de leur fréquence cardiaque. Les patients souffrant de maladies cardiovasculaires graves ont été exclus des essais cliniques. La prudence est conseillée en ce qui concerne le traitement des patients souffrant de coronaropathie évolutive ou d'insuffisance cardiaque congestive. L'administration de REMINYL (bromhydrate de galantamine) et de REMINYL ER n'est pas recommandée chez les patients présentant des anomalies de la conduction cardiaque (à l'exception du bloc de branche droit), y compris ceux qui souffrent de la maladie du sinus et chez qui présentent des épisodes de syncope dont les causes sont inconnues.

Dans le cadre d'essais randomisés contrôlés, la fréquence de la bradycardie était de 2 à 3 % chez les patients recevant la galantamine à des doses pouvant atteindre 24 mg par jour, comparativement à une fréquence < 1 % chez les patients du groupe placebo. Cette bradycardie a rarement été sévère et a rarement entraîné l'arrêt du traitement. On n'a observé aucune augmentation de l'incidence de bloc cardiaque associée à l'administration de doses recommandées de galantamine. Les patients recevant des doses de galantamine pouvant atteindre 24 mg par jour, selon le schéma posologique recommandé, ont présenté un risque accru de syncope proportionnel à la dose administrée (placebo : 0,7 % [2/286]; 4 mg b.i.d. : 0,4 % [3/692]; 8 mg b.i.d. : 1,3 % [7/552]; 12 mg b.i.d. : 2,2 % [6/273]).

Un essai clinique de 6 semaines mené sur l'innocuité cardiovasculaire (GAL-USA-16; n = 139) a permis d'étudier l'effet de la galantamine à des doses pouvant atteindre 32 mg par jour. Le schéma posologique était le suivant : 8 mg par jour durant la 1^{ère} semaine, 16 mg par jour durant la 2^e semaine, 24 mg par jour durant les 3^e et 4^e semaines et 32 mg par jour durant les 5^e et 6^e semaines. On a rapporté une fréquence accrue de bloc cardiaque ou de pauses d'une durée supérieure à deux secondes chez les patients traités avec la galantamine, comparativement aux patients du groupe placebo. Il est important de noter qu'on a utilisé dans cette étude un schéma posologique avec augmentation accélérée de la dose dans une limite d'une semaine, ce qui n'est pas recommandé. On ne sait pas si un ajustement plus lent permettrait d'atténuer ces effets cardiaques. Il faut exercer une prudence particulière durant l'ajustement posologique, période où la majorité des pauses ont eu lieu dans l'étude décrite ci-dessus.

Métabolisme

L'administration d'inhibiteurs de la cholinestérase, tout comme la maladie d'Alzheimer elle-même, peut être associée à une perte de poids importante. Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés, l'administration de REMINYL était associée à une perte de poids. La diminution du poids, proportionnelle à la dose, a été constatée vers le début du traitement. Les patients traités par REMINYL et les patients de sexe féminin ont présenté une perte de poids ≈ 7 % plus fréquemment que les patients du groupe placebo. Le poids corporel doit être surveillé lorsqu'une perte de poids est source d'inquiétude sur le plan clinique.

Gastro-intestinal

D'après leur mode d'action principal, les inhibiteurs de la cholinestérase risquent d'augmenter la sécrétion d'acide gastrique par suite d'une augmentation de l'activité cholinergique. Par conséquent, les patients devraient faire l'objet d'une surveillance étroite permettant de déceler tout saignement gastro-intestinal, qu'il soit occulte ou patent, particulièrement chez ceux qui sont prédisposés aux ulcères, p. ex. les patients présentant des antécédents de maladie ulcéreuse ou recevant un traitement concomitant par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Les patients présentant des ulcères peptiques symptomatiques ont été exclus des études cliniques contrôlées portant sur la galantamine. Les études cliniques sur la galantamine n'ont démontré aucune augmentation, par rapport au placebo, de l'incidence d'ulcères gastriques ou de saignements gastro-intestinaux (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

En conséquence prévisible de ses propriétés pharmacologiques, il s'est avéré que la galantamine ait provoqué des nausées, des vomissements et de la diarrhée, ainsi que de l'anorexie et une perte de poids. Ces effets sont survenus plus fréquemment aux doses élevées (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**), les nausées et vomissements étant plus fréquents chez les femmes et chez les patients ayant un faible poids corporel et par conséquent, des concentrations médicamenteuses proportionnellement plus élevées dans le plasma. Les femmes sont plus sensibles aux réactions cholinergiques indésirables associées à l'administration d'inhibiteurs de la cholinestérase et sont en général plus susceptibles que les hommes de présenter des nausées et des vomissements. Dans la plupart des cas, ces effets, d'intensité légère à modérée, sont transitoires et s'amendent pendant la poursuite du traitement par REMINYL ou après arrêt de celui-ci.

Géno-urinaire

Bien qu'aucun effet du genre n'ait été observé au cours des essais cliniques menés sur la galantamine, les cholinomimétiques peuvent entraîner une obstruction de l'évacuation vésicale.

Neurologique

Crises convulsives : Dans le cadre d'essais contrôlés par placebo portant sur la galantamine, on a documenté des cas de crises convulsives; l'incidence des crises dans les groupes recevant de la galantamine n'était pas supérieure à celle des groupes placebo. Bien qu'on pense que les cholinomimétiques seraient associés à un certain risque de crises convulsives, une activité convulsive peut aussi constituer une manifestation de la maladie d'Alzheimer. Le rapport bénéfice/risque du traitement par REMINYL et REMINYL ER pour les patients ayant des antécédents convulsifs doit donc être évalué avec soin.

REMINYL et REMINYL ER n'ont pas fait l'objet d'études chez des patients présentant la maladie d'Alzheimer à un stade modérément sévère ou sévère, ni chez des patients atteints d'un autre

type de démence ou présentant des troubles de type parkinsonien. L'efficacité et l'innocuité de REMINYL et de REMINYL ER dans le traitement de ces populations sont donc inconnues.

Considérations péroratoires

Anesthésie : À l'instar d'autres inhibiteurs de la cholinestérase, la galantamine risque d'amplifier la relaxation musculaire associée à des curarisants, tels que la succinylcholine, administrés pendant une anesthésie.

Respiratoire

Comme les autres cholinomimétiques, REMINYL et REMINYL ER devraient être prescrits avec prudence aux patients ayant des antécédents d'asthme ou de maladie pulmonaire obstructive.

Populations particulières

Insuffisance hépatique : Il n'existe que peu de données concernant la pharmacocinétique de la galantamine chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique (voir **Monographie de produit, PARTIE I : MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). On recommande donc de faire preuve de prudence et de surveiller étroitement la possibilité d'effets indésirables en cas d'augmentation de la dose de REMINYL ou de REMINYL ER chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et souffrant d'insuffisance hépatique (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières**). Des données sur l'utilisation de REMINYL ou de REMINYL ER chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave (score de Child-Pugh de 10 à 15) n'étant pas disponibles, REMINYL et REMINYL ER ne sont pas recommandés chez ce groupe de patients.

Insuffisance rénale : Il n'existe que peu de données concernant la pharmacocinétique de la galantamine chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (voir **Monographie de produit, PARTIE I : MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). On recommande donc de faire preuve de prudence et de surveiller étroitement la possibilité d'effets indésirables en cas d'augmentation de la dose de REMINYL ou de REMINYL ER chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et souffrant d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine entre 9 et 60 ml/min) (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières**). Des données sur l'utilisation de REMINYL ou de REMINYL ER chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 9 ml/min n'étant pas disponibles, REMINYL et REMINYL ER ne sont pas recommandés chez ce groupe de patients.

Gériatrie (≥ 85 ans) : Au cours des études cliniques contrôlées, 123 patients âgés de 85 ans ou plus ont reçu REMINYL à des doses thérapeutiques de 16 ou 24 mg par jour. Parmi ceux-ci, 70 patients ont reçu la dose maximale recommandée de 24 mg par jour. Il existe peu de données concernant l'innocuité de REMINYL chez ce groupe de patients. Puisque les cholinomimétiques, tout comme la maladie d'Alzheimer elle-même, peuvent être associées à une perte de poids importante, la prudence est conseillée lors de l'administration de REMINYL et de REMINYL ER à des patients âgés ayant un faible poids corporel, et surtout à ceux âgés de 85 ans ou plus.

Utilisation chez les patients âgés atteints de maladies comorbides graves Il n'existe que peu de données concernant l'innocuité du traitement par la galantamine chez les patients atteints à la fois de la maladie d'Alzheimer en phase légère à modérée et d'une comorbidité grave ou importante. L'administration de REMINYL ou de REMINYL ER à des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer qui présentent aussi d'autres maladies chroniques fréquentes chez les personnes âgées ne devrait être envisagée qu'après avoir soigneusement évalué les risques et les avantages possibles du traitement, et devrait être associée à une surveillance étroite des événements indésirables possibles. On devrait faire preuve de prudence en augmentant la posologie du médicament chez ce groupe de patients.

Patients atteints d'un déficit cognitif léger :

Mortalité dans des études expérimentales sur le déficit cognitif léger Deux essais d'une durée de deux ans, randomisés, contrôlés par placebo à double insu et portant sur l'efficacité et l'innocuité, ont été menés chez des sujets présentant un déficit cognitif léger (DCL) mais non atteints de démence. Les individus ayant un DCL présentent des troubles isolés de la mémoire plus importants que ceux que l'on pourrait prévoir chez des personnes de même âge et de même niveau d'instruction, mais ils ne satisfont pas aux critères actuels de diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Dans le cadre de ces deux essais, REMINYL ne s'est pas avéré efficace chez les patients atteints de DCL. Lors de la phase à double insu, on a signalé 13 décès dans le groupe recevant REMINYL (n = 1 026) et un décès dans le groupe sous placebo (n = 1 022); on ne connaît pas actuellement la raison de cette différence. On n'a pas observé cette différence de mortalité lors des essais de REMINYL portant sur la maladie d'Alzheimer. Environ la moitié des décès dans le groupe ayant reçu REMINYL semblent être dus à des causes diverses d'origine vasculaire (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et mort subite); d'autres décès semblaient être dus à une infection, un suicide ou un cancer. Bien n'indique l'existence d'un risque accru de mortalité lorsque REMINYL est pris par des patients atteints de maladie d'Alzheimer en phase légère à modérée.

Femmes enceintes : Au cours d'une étude portant sur la tératologie, on a observé une légère augmentation de la fréquence d'anomalies mineures du squelette chez des rats auxquels on avait administré des doses de 8 mg/kg/jour (soit trois fois la dose maximale recommandée pour l'être humain calculée en mg/m²) et de 16 mg/kg/jour de galantamine à partir de 14 jours (femelles) et de 60 jours (mâles) avant l'accouplement jusqu'à la fin de l'organogénèse. Dans une étude au cours de laquelle on avait administré de la galantamine dès le début de l'organogénèse et jusqu'au 21^e jour du post-partum, on a observé aux doses de 8 et 16 mg/kg/jour une diminution du poids des ratons sans aucun autre effet défavorable sur les paramètres de la croissance postnatale. Les doses qui ont provoqué ces effets chez les rats ont également occasionné une légère toxicité maternelle. On n'a documenté aucune malformation majeure chez les rats recevant jusqu'à 16 mg/kg/jour. On n'a observé aucun effet tératogène attribuable au médicament chez des lapins auxquels on avait administré des doses pouvant atteindre 40 mg/kg/jour (32 fois la dose maximale recommandée pour l'être humain calculée en mg/m²) durant la période d'organogénèse.

L'innocuité de REMINYL et de REMINYL ER chez la femme enceinte n'a pas été établie. REMINYL et REMINYL ER ne devraient pas être utilisés chez des femmes en mesure de procréer, à moins que le médecin considère que les bienfaits escomptés justifient les dangers potentiels pour le fœtus.

Femmes qui allaitent : On ignore si la galantamine passe dans le lait maternel. Par conséquent, REMINYL et REMINYL ER ne devraient pas être utilisés par des femmes qui allaitent.

Pédiatrie : L'efficacité et l'innocuité de REMINYL et de REMINYL ER dans le cas de toute maladie chez l'enfant n'ont pas été établies.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables d'un médicament déterminés au cours des essais cliniques
Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés dans les essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne devraient 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 tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et pour en estimer les taux.

En tout, 2 287 patients atteints de la maladie d'Alzheimer en phase légère à modérée ont été traités avec REMINYL (bromhydrate de galantamine) au cours d'essais cliniques contrôlés de phase III, avec augmentation de la posologie soit chaque semaine, soit toutes les quatre semaines; parmi eux, 761 patients ont reçu REMINYL à raison de 24 mg par jour, soit la dose d'entretien maximale recommandée. Un total de 1 686 patients (72 %) ont terminé l'étude. La durée moyenne du traitement dans tous les groupes recevant REMINYL était de 130 jours (fourchette : 1 à 214 jours).

Événements indésirables ayant mené à l'abandon du traitement
Globalement, 19 % (441/2 287) des patients traités avec REMINYL ont abandonné les essais cliniques contrôlés de phase III en raison d'événements indésirables, comparativement à 8 % (98/1 159) des patients du groupe placebo. Parmi les patients traités avec REMINYL, le taux d'abandon lié aux événements indésirables était de 14 % chez les hommes et de 22 % chez les femmes.

Dans le cadre de l'étude à doses fixes avec augmentation des doses à intervalles de quatre semaines (GAL-USA-10), 9 % (55/692) des patients traités avec REMINYL ont abandonné le traitement en raison d'événements indésirables, comparativement à 7 % (20/286) des patients du groupe placebo. Au cours de la phase à doses croissantes, la fréquence des abandons attribuables à des événements indésirables était de 4 % pour le groupe placebo, de 5 % pour REMINYL à 16 mg par jour et de 6 % pour REMINYL à 24 mg par jour. Durant la phase d'entretien, 4 % des patients sous placebo, 3 % des patients sous REMINYL à

raison de 16 mg par jour et 4 % des patients sous REMINYL à raison de 24 mg par jour ont abandonné l'étude en raison d'événements indésirables.

Le tableau 1.1 dresse la liste des événements indésirables ayant entraîné le plus souvent l'abandon de l'étude GAL-USA-10, où l'on utilisait le schéma recommandé d'augmentation des doses à intervalles de quatre semaines.

Tableau 1.1 : Événements indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'abandon du traitement lors d'un essai à double insu, contrôlé par placebo, avec augmentation de la posologie toutes les quatre semaines (GAL-USA-10)

Événements indésirables	Augmentation de la posologie toutes les quatre semaines tel que recommandé		
	Placebo n = 286 %	16 mg/jour n = 279 %	24 mg/jour n = 273 %
Nausées	< 1	2	4
Vomissements	0	1	3
Anorexie	< 1	1	< 1
Étourdissements	< 1	2	1
Syncope	0	0	1

Événements indésirables cliniques les plus fréquents associés à l'administration de REMINYL
Le tableau 1.2 présente les événements indésirables les plus fréquents chez les patients de l'étude GAL-USA-10, dans laquelle on augmentait la posologie toutes les quatre semaines tel que recommandé. Dans cette étude, les événements indésirables les plus fréquents sont définis comme ceux qui se sont manifestés chez au moins 5 % des sujets et au moins deux fois plus souvent que ceux observés avec le placebo.

Ces événements étaient principalement d'ordre gastro-intestinal et tendaient à survenir moins fréquemment avec la dose de 16 mg par jour, soit la dose d'entretien initialement recommandée. L'administration de REMINYL avec de la nourriture, l'emploi d'agents antiémétiques et une consommation adéquate de liquides pourraient contribuer à réduire l'intensité de ces événements.

Tableau 1.2 : Événements indésirables les plus fréquents observés au cours d'un essai clinique randomisé et contrôlé par placebo avec phase à doses croissantes à intervalles de quatre semaines suivie d'une phase d'entretien (GAL-USA-10)

Événements indésirables	Semaines 1 à 12 [†]			Semaines 13 à 21		
	Placebo n = 286 %	16 mg/jour n = 279 %	24 mg/jour n = 273 %	Placebo n = 259 %	16 mg/jour n = 243 %	24 mg/jour n = 241 %
Nausées	5	11	13	< 1	4	6
Vomissements	< 1	5	6	< 1	2	6
Diarrhée	5	9	4	2	5	2
Anorexie	2	5	5	1	2	5

[†] La dose a été augmentée après quatre semaines pour chaque patient.

La majorité de ces événements indésirables sont survenus durant la phase à doses croissantes. Les nausées et vomissements, qui étaient les événements indésirables les plus fréquents, sont survenus plus fréquemment à des doses plus élevées; ils ont persisté pendant cinq à sept jours dans la plupart des cas et la majorité des patients ont présenté un seul épisode de ce genre. Dans cette étude, la fréquence de la perte de poids était la suivante durant la phase à doses croissantes (semaines 1 à 12) : placebo : 1 %; 16 mg par jour : 3 %; 24 mg par jour : 2 %; et durant la phase d'entretien (semaines 13 à 21) : placebo : < 1 %; 16 mg par jour : 3 %; 24 mg par jour : 3 %.

La prudence est nécessaire durant l'augmentation des doses, et la posologie d'entretien doit demeurer flexible et adaptable aux besoins individuels des patients.

Événements indésirables signalés au cours des essais contrôlés

Les événements indésirables signalés au cours des essais menés sur REMINYL reflètent une expérience acquise dans des conditions d'étroite surveillance avec un ensemble de patients soigneusement sélectionnés. Ces estimations de fréquence ne peuvent cependant pas être extrapolées à la pratique clinique, ni à d'autres essais cliniques, étant donné que les conditions d'emploi, la manière de signaler les faits et le profil des patients peuvent varier.

Le tableau 1.3 dresse la liste des événements indésirables les plus fréquents (se produisant à une incidence de 2 % ou plus sous REMINYL et ayant une incidence plus forte que sous placebo) au cours de quatre essais contrôlés par placebo chez des patients traités avec REMINYL à raison de 16 ou de 24 mg par jour. Le tableau 1.3 regroupe les données d'essais ayant utilisé une augmentation posologique chaque semaine ou, tel que recommandé, toutes les quatre semaines.

Tableau 1.3 : Événements indésirables signalés chez au moins 2 % des patients recevant REMINYL pour le traitement de la maladie d'Alzheimer et survenus à une fréquence supérieure à celle enregistrée dans le groupe placebo (données réunies d'essais avec augmentation des doses à intervalles d'une semaine et de quatre semaines)

Système organique	Événements indésirables	Placebo (n = 801) %	REMINYL [†] (n = 1 040) %
Organisme entier	Fatigue	3	5
	Syncope	1	2
	Système nerveux central et périphérique		
	Étourdissements	6	9
	Céphalées	5	8
	Tremblements	2	3
Système gastro-intestinal	Nausées	9	14
	Vomissements	4	23
	Diarrhée	7	9
	Douleur abdominale	4	5
	Dyspepsie	2	5
Fréquence et rythme cardiaques	Bradycardie	1	2
Métabolisme et nutrition	Perte de poids	2	7
Psychiatrie	Anorexie	3	9
	Dépression	5	7
	Insomnie	4	5
	Somnolence	3	4
Globules rouges	Anémie	2	3
Voies respiratoires	Pharynite	3	4
Voies urinaires	Infection des voies urinaires	7	8
	Hématurie	2	3

[†] Événements indésirables signalés chez des patients traités par REMINYL à raison de 16 ou 24 mg/jour dans le cadre de trois essais contrôlés par placebo avec une période d'augmentation des doses à intervalles d'une semaine, suivie d'une période à dose fixe de 26 semaines, et d'un essai contrôlé par placebo avec une période d'augmentation des doses à intervalles de quatre semaines tel que recommandé, suivie d'une période à dose fixe de 21 semaines.

Aucune anomalie ayant une portée clinique n'a été observée au niveau des valeurs de laboratoire. Durant la phase à doses croissantes d'un essai clinique portant sur l'innocuité cardiovasculaire (GAL-USA-16), les pauses de plus de deux secondes étaient plus fréquentes chez les patients traités avec la galantamine que chez les patients du groupe placebo (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Événements cliniques indésirables observés les plus fréquemment en association avec l'emploi de REMINYL ER

Dans les essais cliniques sur le traitement par capsules à libération prolongée REMINYL ER (bromhydrate de galantamine) à posologie univoque, les événements indésirables étaient semblables à ceux observés avec les comprimés REMINYL à libération immédiate (tableau 1.4).

Tableau 1.4 : Événements indésirables signalés chez au moins 2 % des patients recevant REMINYL ou REMINYL ER pour le traitement de la maladie d'Alzheimer et survenus à une fréquence supérieure à celle enregistrée dans le groupe placebo

Système organique Terme préconisé	Placebo (n = 320) %	REMINYL (n = 326) %	REMINYL ER (n = 319) %
Organisme entier			
Blessure	6	4	8
Œdème périphérique	3	2	4
Fatigue	1	4	4
Syncope	1	1	2
Fièvre	1	2	1
Douleur aux jambes	1	2	<1
Système nerveux central et périphérique			
Étourdissements	4	7	10
Céphalées	6	6	8
Tremblements	0	1	2
Système gastro-intestinal			
Nausées	5	14	17
Vomissements	2	9	7
Douleur abdominale	2	3	2
Dyspepsie	2	3	2
Fréquence et rythme cardiaques			
Bradycardie	2	2	3
Métabolisme et nutrition			
Perte de poids	1	5	4
Hyperglycémie	1	2	2
Appareil musculosquelettique			
Arthralgie	2	2	3
Douleur osseuse	1	3	2
Arthrite	1	1	2
Myalgie	1	1	2
Psychiatrie			
Anorexie	3	7	6
Dépression	3	5	6
Anxiété	3	1	4
Somnolence	2	2	3
Aggravation de dépression	1	2	2
Réaction agressive	1	2	2
Nervosité	1	2	1
Voies respiratoires			
Rhinite	3	4	4
Pneumonie	1	2	2
Termes secondaires			
Excoriation n.s.a. ^a	1	1	2
Peau et annexes			
Eruption cutanée	1	<1	3
Voies urinaires			
Hématurie	1	1	2
Mictions fréquentes	1	2	1
Système visuel			
Cataracte	1	1	2

^a non spécifié autrement

Événements indésirables observés lors de l'étude GAL-INT-6

Certains événements indésirables de nature cardiovasculaire, tels que syncope, hypertension, arythmies et blocs de branche, se sont produits plus fréquemment chez des patients ayant reçu de la galantamine que chez ceux ayant reçu un placebo. Cette fréquence accrue a été due principalement aux événements qui sont survenus dans le sous-groupe de patients atteints de la maladie d'Alzheimer présentant une maladie cardiovasculaire concomitante. Des cas de syncope (3 %), d'hypertension (4 %), d'arythmies (3 %) et de bloc de branche (2 %) sont survenus chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer qui avaient une affection cardiovasculaire concomitante et qui avaient été traités par la galantamine, alors que ces événements n'ont pas été signalés chez les patients ayant reçu un placebo.

Dans le sous-groupe de patients atteints de démence vasculaire, 2 % des patients ayant été traités par la galantamine ont signalé une syncope de même que 2 % des patients ayant reçu un placebo. De l'hypertension a été signalée par 5 % des patients ayant reçu de la galantamine par rapport à 2 % des patients ayant reçu un placebo. Des arythmies et des blocs de branche n'ont pas été signalés dans le groupe des patients atteints de démence vasculaire.

Dans l'ensemble de la population à l'étude, les événements indésirables survenus le plus fréquemment en cours de traitement (nausées, étourdissements, vomissements, douleur abdominale, diarrhée, fatigue et infections des voies respiratoires supérieures) ont été comparables aux événements observés lors des études précédentes sur REMINYL réalisées auprès de patients atteints de la maladie d'Alzheimer (voir **Monographie de produit, PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES**).

Autres événements indésirables observés dans le cadre d'essais cliniques

Dans le cadre d'essais cliniques à l'échelle mondiale, REMINYL a été administré à 3 055 patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

Au total, 2 357 patients ont reçu de la galantamine dans le cadre d'essais contrôlés par placebo; parmi eux, 761 patients souffrant de la maladie d'Alzheimer ont reçu de la galantamine à raison de 24 mg par jour, soit la dose d'entretien maximale recommandée. Un millier de patients environ ont reçu de la galantamine pendant au moins un an et environ 200 patients ont poursuivi le traitement pendant deux ans. Pour déterminer le taux d'événements indésirables, on a regroupé les données relatives à tous les patients traités par REMINYL dans le cadre de huit essais contrôlés par placebo et de six prolongements ouverts, quelle que soit la dose. La méthodologie utilisée pour recueillir et codifier les données sur ces événements indésirables a été uniformisée sur l'ensemble des essais en utilisant la terminologie de l'OMS. Tous les événements survenus chez environ 0,1 % des patients ont été pris en compte, à l'exception de ceux figurant déjà ailleurs dans les renseignements thérapeutiques sur le produit, de ceux désignés par des termes de l'OMS trop imprécis pour fournir des informations utiles, et des événements relativement mineurs. Les événements ont été répartis en diverses catégories selon le système organique et énumérés selon leur fréquence; événements indésirables fréquents - survenus chez au moins 1/100 des patients; événements indésirables peu fréquents - survenus chez 1/100 à 1/1 000 des patients; rares - survenus chez 1/1 000 à 1/10 000 patients; très rares - survenus chez moins de 1/10 000 patients. Ces événements indésirables ne sont pas nécessairement attribuables au traitement par REMINYL, et, dans la plupart des cas, ont été observés à une fréquence similaire chez les patients sous placebo dans le cadre des études contrôlées.

Organisme entier : fréquents : douleur thoracique, asthénie, fièvre, malaise. **Système cardiovasculaire** : fréquents : hypertension, peu fréquents : hypotension orthostatique, hypotension, œdème dévêlé, insuffisance cardiaque, ischémie myocardique ou infarctus myocardique. **Système nerveux central et périphérique** : peu fréquents : vertige, hypertonie, convulsions, contractions musculaires involontaires, parésie, ataxie, hypokinésie, hyperkinésie, accide, aphasie, crampes dans les jambes, acouphènes, accident ischémique transitoire ou accident vasculaire cérébral. **Système gastro-intestinal** : fréquents : flatulence; peu fréquents : gastrite, mélina, dyspepsie, hémorragie rectale, sécheresse de la bouche, salivation accrue, diverticulite, gastro-entérite, hoquet, rares : perforation oesophagienne. **Fréquence et rythme cardiaques** : peu fréquents : bloc auriculo-ventriculaire, palpitations, arythmies auriculaires, y compris fibrillation auriculaire et tachycardie supraventriculaire, allongement de l'intervalle QT, bloc de branche, inversion de l'onde T, tachycardie ventriculaire; rares : bradycardie grave. **Métabolisme et nutrition** : peu fréquents : hyperglycémie, augmentation du taux de phosphates alcaline, augmentation du taux d'azote non protéique. **Piqûres, saignement et coagulation** : peu fréquents : purpura, épistaxis, thrombocytopénie. **Psychiatrie** : peu fréquents : apathie, rêves morbides, réaction paranoïde, augmentation de la libido, délire; rares : idées suicidaires, tentatives de suicide. **Voies urinaires** : fréquents : incontinence; peu fréquents : hématurie, mictions fréquentes, cystite, rétention urinaire, nycturie, calculs rénaux.

Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Parmi d'autres événements indésirables observés chez des patients recevant un traitement par REMINYL et qui ont été signalés lors d'essais contrôlés et non contrôlés après

l'homologation ou après la commercialisation, on compte : **Organisme entier** : déshydratation (y compris de rares cas graves aboutissant à l'insuffisance rénale); **Système nerveux central et périphérique** : troubles du comportement, dont l'agitation, l'agressivité et des hallucinations; **Système gastro-intestinal** : saignements des voies digestives supérieures et inférieures; **Métabolisme et nutrition** : hypokaliémie.

Un certain nombre de ces événements indésirables peut être attribué aux propriétés cholinomimétiques de REMINYL et, dans certains cas, ils peuvent représenter des signes ou exacerbations de processus morbides sous-jacents souvent présents chez les personnes âgées.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'élimination de la galantamine fait intervenir plusieurs mécanismes métaboliques et l'excrétion rénale, de sorte qu'aucun d'entre eux ne semble prédominer. Selon des études *in vitro*, le CYP2D6 et le CYP3A4 sont les principales enzymes impliquées dans le métabolisme de la galantamine. Le CYP2D6 est impliqué dans la formation de la O-desméthylgalantamine, alors que le CYP3A4 sert de médiateur dans la formation de la galantamine-N-oxyle.

Utilisation avec des anticholinergiques Compte tenu de leur mode d'action, les inhibiteurs de la cholinestérase risquent d'interférer avec l'action des anticholinergiques.

Utilisation avec des cholinomimétiques et d'autres inhibiteurs de la cholinestérase Un effet synergique peut se produire lorsqu'on administre des inhibiteurs de la cholinestérase en concomitance avec la succinylcholine, avec d'autres agents entraînant un blocage neuromusculaire similaire ou avec des agonistes cholinergiques comme le bethanéchol.

Utilisation avec d'autres médicaments psychotropes Comme peu de patients ont reçu des neuroleptiques, des antidépresseurs ou des anticonvulsifs au cours des essais cliniques, on ne possède que peu de renseignements concernant l'interaction de REMINYL (bromhydrate de galantamine) et de REMINYL ER avec ces médicaments.

Interactions médicament-médicament

Effets des médicaments sur le métabolisme de la galantamine Les études pharmacocinétiques visant à évaluer le risque d'interaction médicamenteuse entre la galantamine et la cimétidine, la ranitidine, le kétoconazole, l'érythromycine, la paroxétine, la warfarine et la digoxine se limitent à des études à court terme, principalement à dose unique, chez de jeunes volontaires en bonne santé. Il n'existe pas d'études comparables chez des patients âgés.

In vitro

Les principales enzymes responsables du métabolisme de la galantamine sont le CYP3A4 et le CYP2D6. Le produit du métabolisme par le CYP3A4 est la galantamine-N-oxyle, tandis que le produit de l'action du CYP2D6 est la O-desméthylgalantamine. Comme la galantamine fait également l'objet d'une glycoconjugaison et d'une excrétion sous forme inchangée dans les urines, aucune de ces voies ne semble être prédominante.

In vivo

Cimétidine et ranitidine : La galantamine a été administrée à raison d'une seule dose de 4 mg le deuxième jour d'un traitement de trois jours avec soit de la cimétidine (800 mg/jour; n = 6 hommes et 6 femmes), soit de la ranitidine (300 mg/jour; n = 6 hommes et 6 femmes). La cimétidine a augmenté d'environ 16 % la biodisponibilité de la galantamine. La ranitidine n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la galantamine. **Kétoconazole** : L'administration de kétoconazole, puissant inhibiteur du CYP3A4 et inhibiteur du CYP2D6, à raison de 200 mg deux fois par jour pendant quatre jours, s'est soldée par une augmentation de 30 % de l'aire sous la courbe de la galantamine, chez des sujets traités avec la galantamine à raison de 4 mg deux fois par jour pendant 8 jours (n = 8 hommes et 8 femmes). **Erythromycine** : L'administration d'érythromycine, inhibiteur modéré du CYP3A4, à raison de 500 mg quatre fois par jour pendant quatre jours, a entraîné une augmentation de 10 % de l'aire sous la courbe de la galantamine chez les sujets traités avec la galantamine à raison de 4 mg deux fois par jour pendant 6 jours (n = 8 hommes et 8 femmes). **Paroxétine** : L'administration de paroxétine, puissant inhibiteur du CYP2D6, a entraîné une augmentation respective de 40 %, 45 % et 48 % de l'aire sous la courbe de la galantamine administrée à raison de 4 mg deux fois par jour, 8 mg deux fois par jour et 12 mg deux fois par jour chez 16 volontaires en bonne santé (n = 8 hommes et 8 femmes) qui ont reçu la galantamine en même temps que 20 mg par jour de paroxétine. **Mémanatine** : Dans le cadre d'une étude de pharmacocinétique à doses multiples menée chez des volontaires sains (n = 15, âgés de 21 à 55 ans), l'administration concomitante de la mémanatine à 10 mg b.i.d. n'a pas eu d'effet sur le profil pharmacocinétique de la galantamine (16 mg/jour) à l'état d'équilibre.

L'inocuité de la co-administration de mémanatine et de galantamine chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer n'a pas fait l'objet d'essais cliniques.

Effets de la galantamine sur le métabolisme d'autres médicaments

In vitro La galantamine n'a pas inhibé les voies métaboliques catalysées par les enzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP3A4, CYP4A, CYP2C, CYP2D6 et CYP2E1. Cela signifie que la capacité inhibitrice de la galantamine sur les variantes majeures du cytochrome P450 est très faible.

In vivo Warfarine : L'administration de galantamine à raison de 12 mg deux fois par jour n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la R-warfarine et de la S-warfarine (25 mg en dose unique), ni sur le temps de Quick (n = 18 hommes). La liaison de la warfarine aux protéines n'a pas été modifiée par la galantamine. **Digoxine** : La galantamine administrée à raison de 12 mg deux fois par jour n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la digoxine à l'état d'équilibre (0,375 mg une fois par jour) lorsque les deux agents ont été administrés en concomitance. Toutefois, au cours de cette étude, un sujet en bonne santé a été hospitalisé en raison d'un bloc cardiaque du 2^e et du 3^e degré et de bradycardie (n = 8 hommes et 8 femmes). **Modulation des récepteurs nicotiques** : L'effet modulateur exercé par des applications uniques de galantamine sur les récepteurs nicotiques *in vitro* est lié à la dose; la galantamine exerce un effet allostérique positif (sensibilisation) à des concentrations inférieures à 0,28 µM (1 µM) et un effet inhibiteur à des concentrations plus élevées. Il n'existe aucune étude *in vitro* ou *in vivo* sur les effets à long terme de la galantamine au niveau de la modulation des récepteurs nicotiques.

On ignore si la galantamine exerce un effet sur l'activité pharmacodynamique d'autres médicaments agissant sur les récepteurs cholinergiques nicotiques (voir **Monographie de produit, PARTIE I : MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Interactions médicament-aliment

Des interactions avec des aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbe médicinale

Des interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

Des interactions avec des examens de laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

REMINYL (bromhydrate de galantamine) et REMINYL ER ne sont pas indiqués chez les patients atteints de déficit cognitif léger (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Patients atteints d'un déficit cognitif léger, Mortalité dans des études expérimentales sur le déficit cognitif léger).

REMINYL et REMINYL ER devraient être prescrits uniquement par des cliniciens experts dans le diagnostic et le traitement de la maladie d'Alzheimer (ou après consultation d'un tel clinicien).

Les comprimés REMINYL devraient être administrés deux fois par jour, de préférence avec les repas du matin et du soir.

Les capsules à libération prolongée REMINYL ER devraient être administrées une fois par jour, le matin, préférentiellement avec des aliments. On devrait informer les patients et les aidants qu'il est nécessaire de consommer une quantité suffisante de liquides au cours du traitement.

Considérations posologiques

Traitement concomitant : On peut envisager une diminution des doses chez les patients qui reçoivent de puissants inhibiteurs du CYP2D6 ou du CYP3A4. **Populations particulières** : Un ajustement posologique peut s'avérer nécessaire chez les patients âgés (> 85 ans) ayant un faible poids corporel (surtout les femmes) et chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale. **Dose d'initiation** : Lorsqu'une dose a été oubliée, elle doit être prise à l'heure prévue pour la prochaine dose. Il ne faut pas prendre deux doses en même temps. Si le traitement est interrompu pendant plusieurs jours ou semaines, on doit réinstaurer le traitement à la plus faible dose et augmenter la dose progressivement jusqu'au niveau précédent.

Posologie recommandée et modification posologique

La posologie de REMINYL doit on à démontrer l'efficacité au cours d'essais cliniques contrôlés est de 16 à 32 mg par jour fractionnés en deux prises quotidiennes. Étant donné que la dose de 32 mg par jour est moins bien tolérée que les doses plus faibles et qu'elle n'est pas associée à une efficacité accrue, la fourchette posologique recommandée est de 16 à 24 mg par jour. L'administration d'une dose de 24 mg par jour, comparativement à une dose de 16 mg par jour, n'est pas associée à une augmentation significative du bénéfice clinique. Toutefois, il est possible que certains patients tirent un bénéfice supplémentaire d'une dose de REMINYL de 24 mg par jour.

La dose initiale recommandée est de 8 mg par jour. Après quatre semaines de traitement, la posologie devrait être augmentée à la dose d'entretien initiale de 16 mg par jour. Si cette dose d'entretien initiale est bien tolérée, il est possible d'envisager une augmentation supplémentaire de la posologie jusqu'à 24 mg par jour, mais seulement après avoir administré 16 mg par jour pendant un minimum de quatre semaines.

Chez les patients recevant le médicament à des doses comprises dans la fourchette thérapeutique, l'arrêt brusque de REMINYL ou de REMINYL ER n'est pas associé à une fréquence accrue d'événements indésirables par rapport aux patients qui continuent à recevoir les mêmes doses du médicament. Toutefois, les effets bénéfiques de REMINYL et de REMINYL ER disparaissent avec l'arrêt du traitement.

Populations particulières Une prudence toute particulière s'impose lorsqu'on procède à l'augmentation des doses chez les patients âgés (> 85 ans) ayant un faible poids corporel (surtout les femmes) ou atteints de comorbidités graves.

Insuffisance hépatique On peut observer une augmentation des taux plasmatiques de galantamine chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique d'intensité modérée à sévère. Chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique modérée (score Child-Pugh de 7 à 9), la modélisation pharmacocinétique indique que l'on devrait amorcer le traitement par (bromhydrate de galantamine) à raison de 4 mg une fois par jour, le matin, de préférence avec un repas, pendant au moins une semaine. Ensuite, on devrait augmenter la posologie à 4 mg deux fois par jour pendant au moins quatre semaines. Dans le cas des capsules à libération prolongée REMINYL ER, d'après la modélisation pharmacocinétique, il faudrait instaurer le traitement à raison de 8 mg tous les deux jours, le matin, de préférence avec un repas, pendant au moins une semaine. Ensuite, on devrait augmenter la posologie à 8 mg une fois par jour pendant au moins quatre semaines. Chez ces patients, la dose quotidienne totale ne devrait pas dépasser 16 mg. Des données sur l'utilisation de REMINYL ou de REMINYL ER chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh de 10 à 15) n'étant pas disponibles, REMINYL et REMINYL ER ne sont pas recommandés chez ces patients (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Insuffisance rénale La prudence est nécessaire lors de l'augmentation de la posologie chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale (clairance de la créatinine de 9 à 60 ml/min), de plus la dose d'entretien ne devrait généralement pas dépasser 16 mg par jour. Des données sur l'utilisation de REMINYL ou de REMINYL ER chez les patients qui présentent une clairance de la créatinine inférieure à 9 ml/min n'étant pas disponibles, REMINYL et REMINYL ER ne sont pas recommandés chez ces patients (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). L'administration sécuritaire de ce médicament ou de tout autre médicament chez des patients souffrant d'une atteinte cognitive peut nécessiter une supervision.

SURDOSAGE

Symptômes

Un surdosage d'inhibiteurs de la cholinestérase peut entraîner une crise cholinergique caractérisée par les symptômes suivants : nausées intenses, vomissements, salivation, tachycardie, hypotension, dépression respiratoire, collapsus et convulsions. Un affaiblissement musculaire progressif peut survenir et entraîner le décès du patient si les muscles respiratoires sont affectés.

Selon un rapport issu de la surveillance postcommercialisation, une patiente qui prenait 4 mg de galantamine par jour à ingérer par mégards huit comprimés à 4 mg (32 mg au total) au dixième jour du traitement. Elle a éprouvé par la suite une bradycardie, un allongement de l'intervalle QT, une tachycardie ventriculaire et des torsades de pointes, accompagnées d'une perte de connaissance de courte durée, symptômes pour lesquels elle a dû être hospitalisée. L'ECG enregistré avant d'amorcer le traitement par la galantamine était normal. Deux cas additionnels d'ingestion accidentelle de 32 mg (nausées, vomissements et sécheresse de la bouche, nausées, vomissements et douleur thoracique sous-sternale) et un autre où l'ingestion a été de 40 mg (vomissements), ont entraîné une hospitalisation de courte durée aux fins d'observation suivie d'un rétablissement complet. Un patient, à qui on avait prescrit une dose de 24 mg par jour et qui avait des antécédents d'hallucinations depuis deux ans, avait reçu par erreur une dose de 24 mg deux fois par jour pendant 34 jours. Il a présenté des hallucinations pour lesquelles il a dû être admis à l'hôpital. Un autre patient à qui on avait prescrit une dose de 16 mg par jour a pris par mégarde 160 mg et a éprouvé des saurs, des vomissements, de la bradycardie et une quasi-syncope une heure plus tard, qui ont entraîné son admission à l'hôpital. Ces symptômes se sont résolus dans les 24 heures suivantes.

Traitement

La galantamine possède une demi-vie plasmatique d'environ sept à huit heures. En cas de surdosage asymptomatique, il est recommandé d'interrompre l'administration de REMINYL (bromhydrate de galantamine) et de REMINYL ER et de surveiller le patient de près.

Comme dans tous les cas de surdosage, des mesures générales de soutien doivent être mises en place. Les signes et symptômes à prévoir en cas de surdosage important de galantamine sont sans doute similaires à ceux observés en cas de surdosage d'autres agents cholinomimétiques. Ces effets se manifestent généralement au niveau du système nerveux central, du système nerveux parasympathique et de la jonction neuromusculaire. Outre un affaiblissement musculaire ou des fasciculations, certains ou la totalité des signes suivants, caractéristiques d'une crise cholinergique, peuvent se manifester : nausées intenses, vomissements, crampes gastro-intestinales, salivation, larmolement, miction, défécation, sudation, bradycardie, hypotension, dépression respiratoire, collapsus et convulsions. Un affaiblissement musculaire progressif peut survenir et entraîner le décès du patient si les muscles respiratoires sont affectés.

Un anticholinergique tertiaire tel que l'atropine peut être utilisé en tant qu'antidote en cas de surdosage de galantamine. On recommande d'administrer du sulfate d'atropine par voie intraveineuse à raison d'une dose initiale de 0,5 à 1 mg, les doses suivantes étant ajustées en fonction de la réponse clinique de manière à aboutir à la dose minimale produisant l'effet désiré. Des réponses atypiques ont été signalées au niveau de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque dans le cadre de traitements par d'autres agents cholinomimétiques administrés en même temps que des anticholinergiques quaternaires. On ignore si la galantamine et/ou ses métabolites peuvent être éliminés par dialyse (hémodialyse, dialyse péritonéale ou hémofiltration). Parmi les signes de toxicité liés à la dose observés chez l'animal, on peut citer les suivants : hypochâctivité, tremblements, convulsions cloniques, salivation, larmolement, chromodacryorrhée, selles glaireuses et dyspnée.

FORMES POSOLOGIQUES

Formes posologiques

REMINYL (bromhydrate de galantamine) est disponible sous forme de comprimés pelliculés offerts en trois concentrations (exprimées en galantamine base) : 4 mg de galantamine : comprimé blanc cassé, rond, biconvexe, portant l'inscription « JANSEN » d'un côté et « G4 » de l'autre; 8 mg de galantamine : comprimé rose, rond, biconvexe, portant l'inscription « JANSEN » d'un côté et « G8 » de l'autre; 12 mg de galantamine : comprimé orange-brun, rond, biconvexe, portant l'inscription « JANSEN » d'un côté et « G12 » de l'autre.

Les capsules à libération prolongée REMINYL ER (bromhydrate de galantamine) contiennent des granules blancs ou blanc cassé. Elles sont offertes en trois concentrations : 8 mg de galantamine : capsules blanches opaques portant l'inscription « G 8 »; 16 mg de galantamine : capsules roses opaques portant l'inscription « G 16 »; 24 mg de galantamine : capsules caramel opaques portant l'inscription « G 24 ».

La monographie du produit est disponible sur demande.

Une fois par jour
AriceptSM
chlorhydrate de donépézil en comprimés à 5 mg et à 10 mg



Résumé des renseignements posologiques



Critères de sélection des patients

CLASSE THÉRAPEUTIQUE : Inhibiteur de la cholinestérase

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ARICEPT (chlorhydrate de donépézil) est indiqué pour le traitement symptomatique de la démence de type Alzheimer d'intensité légère, modérée et sévère. L'efficacité d'**ARICEPT** chez les patients atteints d'alzheimer léger ou modéré a été établie au moyen de 2 études cliniques comparatives avec placebo de 24 semaines et d'une autre de 54 semaines. Son efficacité chez les patients atteints d'alzheimer sévère a été établie dans le cadre de 2 études cliniques comparatives avec placebo de 24 semaines/6 mois.

Le traitement par les comprimés **ARICEPT** devrait être prescrit par un praticien expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la maladie d'Alzheimer (ou après consultation d'un tel spécialiste).

CONTRE-INDICATIONS

ARICEPT (chlorhydrate de donépézil) est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce produit ou à d'autres dérivés de la pipéridine.

POPULATIONS PARTICULIÈRES

Femmes enceintes et femmes qui allaitent

On n'a pas établi l'innocuité d'**ARICEPT** durant la grossesse et l'allaitement; par conséquent, ce médicament ne doit pas être administré aux femmes aptes à procréer ni à celles qui allaitent sauf si, de l'avis du médecin, les avantages potentiels pour la patiente l'emportent sur les risques encourus par le fœtus ou le nourrisson.

Enfants

On n'a pas effectué d'essai rigoureusement contrôlé permettant d'établir l'innocuité et l'efficacité d'**ARICEPT** pour traiter quelque maladie que ce soit chez l'enfant. Par conséquent, **ARICEPT** n'est pas recommandé chez l'enfant.

Personnes âgées (≥65 ans)

Chez les patients atteints d'alzheimer, on a constaté que la fréquence des effets indésirables (nausées, diarrhée, vomissements, insomnie, fatigue et anorexie) était proportionnelle à la dose et à l'âge tout en étant plus élevée chez les femmes. Comme l'administration d'inhibiteurs de la cholinestérase et la maladie d'Alzheimer peuvent s'accompagner d'une perte de poids importante, on doit faire preuve de prudence quand on administre **ARICEPT** à des patients âgés de faible poids, surtout s'ils ont ≥ 85 ans.

Patients âgés présentant d'autres maladies

On dispose de très peu de données sur l'innocuité d'**ARICEPT** chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer d'intensité légère à modérée ou sévère et qui présentent d'autres maladies importantes. Pour cette raison, en présence d'une des maladies chroniques courantes chez cette population âgée, on ne doit administrer **ARICEPT** qu'après en avoir soigneusement soupesé les risques et les avantages et on doit exercer une étroite surveillance du traitement afin de déceler d'éventuels effets indésirables. On doit également faire preuve de prudence dans l'administration de doses d'**ARICEPT** supérieures à 5 mg. Dans la maladie d'Alzheimer sévère, on doit envisager la possibilité d'une vasculopathie concomitante et de facteurs de risque de manifestations indésirables ou de mortalité d'origine vasculaire.

Patients atteints de démence vasculaire

Trois études cliniques de six mois ont été menées dans le but d'évaluer l'innocuité et l'efficacité d'**ARICEPT** pour le traitement symptomatique de la démence chez des personnes qui répondaient aux critères de démence vasculaire probable ou possible du NINDS-AIREN. Ces critères ont été conçus pour diagnostiquer la démence qui semble être strictement d'origine vasculaire

et exclure les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Dans deux de ces études, **ARICEPT** ne s'est pas révélé efficace pour traiter les patients atteints de démence vasculaire.

Selon la marge d'innocuité rapportée à l'issue de ces études comparatives, la fréquence des effets indésirables observés en cours de traitement était en général plus élevée chez les patients atteints de démence vasculaire (86 %) que chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (75 %). Ce phénomène s'observait tant chez les patients traités par **ARICEPT** que chez ceux du groupe placebo, et serait probablement lié aux facteurs de comorbidité, plus nombreux chez les sujets atteints de démence vasculaire.

Dans deux de ces études, le taux de mortalité était plus élevé chez les patients traités par **ARICEPT** durant la phase à double insu; ce résultat s'est révélé statistiquement significatif dans une des deux études. Pour l'ensemble des trois études, le taux de mortalité dans le groupe **ARICEPT** (1,7 %, 25/1475) était numériquement plus élevé que dans le groupe placebo (1,1 %, 8/718), mais cette différence n'était pas statistiquement significative (voir la rubrique **Renseignements supplémentaires sur le produit**).

Aucune donnée n'indique une hausse du risque de mortalité lorsque **ARICEPT** est administré à des patients atteints de la maladie d'Alzheimer d'intensité légère à modérée.



Renseignements relatifs à l'innocuité

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Système cardiovasculaire

À cause de leur effet pharmacodynamique, les inhibiteurs de la cholinestérase peuvent exercer un effet vagotonique sur la fréquence cardiaque (p. ex., une bradycardie). Cet effet potentiel peut être particulièrement important chez les patients atteints de la maladie du sinus ou d'un autre trouble de la conduction supraventriculaire.

Pour la conduite des essais cliniques sur la maladie d'Alzheimer, on a exclu la plupart des patients atteints d'une affection cardiovasculaire grave, mais on a inclus les cas d'hypertension maîtrisée (TAD < 95 mmHg), et de bloc de branche droit, ainsi que les sujets porteurs d'un stimulateur cardiaque. Par conséquent, la prudence est de mise en ce qui a trait au traitement des patients qui ont une coronaropathie et une insuffisance cardiaque. Par ailleurs, on a associé des épisodes de syncope avec l'administration d'**ARICEPT**. On recommande donc de ne pas administrer **ARICEPT** aux patients présentant des troubles de la conduction (à l'exception du bloc de branche droit) y compris la maladie du sinus ou des épisodes de syncope dont on ne connaît pas la cause.

Appareil digestif

Compte tenu de leur mode d'action principal, on peut s'attendre à ce que les inhibiteurs de la cholinestérase fassent augmenter la sécrétion d'acide gastrique, par suite de la stimulation cholinergique. Par conséquent, les patients prédisposés aux ulcères – p. ex., ceux qui ont des antécédents de maladie ulcéreuse ou qui reçoivent en concomitance des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris de fortes doses d'acide acétylsalicylique (AAS) – doivent faire l'objet d'une surveillance étroite permettant de déceler tout saignement digestif, qu'il soit occulte ou évident. Des essais cliniques n'ont démontré aucune augmentation de la fréquence des cas d'ulcère gastroodénal ou de saignement digestif avec **ARICEPT** par rapport au placebo (voir la rubrique **EFFETS INDÉSIRABLES**).

ARICEPT a provoqué de la diarrhée, des nausées et des vomissements dans les essais cliniques comparatifs, effectués auprès de patients atteints de la maladie d'Alzheimer; ces effets étaient prévisibles en raison de ses propriétés pharmacologiques. Ils sont survenus plus souvent avec la dose de 10 mg qu'avec celle de 5 mg et ont été, dans la plupart des cas, bénins et transitoires. Ces effets ont duré parfois de 1 à 3 semaines et ont disparu avec la poursuite du traitement (voir la rubrique **EFFETS INDÉSIRABLES**). L'administration de la dose de 5 mg/j durant 4 à 6 semaines préalablement au traitement par la dose de 10 mg/j s'est accompagnée d'un taux moindre d'intolérance digestive.

Appareil génito-urinaire

Même si on n'a pas observé ce trouble durant les essais cliniques sur **ARICEPT**, il importe de savoir que les cholinomimétiques peuvent entraîner une obstruction vésicale.

Fonction hépatique

On dispose de peu d'information sur la pharmacocinétique d'ARICEPT chez les patients atteints d'alzheimer qui présentent une insuffisance hépatique. On recommande donc de surveiller étroitement l'apparition d'effets indésirables dans cette population de patients.

Système nerveux

Crises convulsives : On a rapporté quelques cas de crises convulsives en association avec ARICEPT dans le cadre des essais cliniques et des déclarations spontanées d'effets indésirables. Les cholinomimétiques peuvent entraîner une baisse du seuil de déclenchement des crises convulsives et en augmenter ainsi le risque. Toutefois, les crises convulsives peuvent aussi constituer une manifestation de la maladie d'Alzheimer. On doit donc soigneusement soupeser les bienfaits et les risques du traitement par ARICEPT chez les patients qui ont des antécédents de crises convulsives.

ARICEPT n'a pas fait l'objet d'études chez les patients présentant des caractéristiques de la maladie de Parkinson. On ne connaît donc pas l'efficacité et l'innocuité d'ARICEPT chez ces patients.

Considérations périopératoires

Anesthésie : Comme ARICEPT est un inhibiteur de la cholinestérase, il risque d'amplifier la relaxation musculaire qu'entraînent les curarisants comme la succinylcholine durant l'anesthésie.

Fonction rénale

On dispose de peu d'information sur la pharmacocinétique d'ARICEPT chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer qui présentent une insuffisance rénale. On recommande donc de surveiller étroitement l'apparition d'effets indésirables dans cette population de patients.

Appareil respiratoire

À cause de l'effet cholinomimétique des inhibiteurs de la cholinestérase, on doit faire preuve de prudence au moment de prescrire ces médicaments à des patients ayant des antécédents d'asthme ou de bronchopneumopathie obstructive. ARICEPT n'ayant pas fait l'objet d'études chez des patients traités pour de telles affections, on doit faire preuve de prudence si on l'administre dans ces circonstances.

GRAVITÉ ET FRÉQUENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES

Maladie d'Alzheimer d'intensité légère à modérée

Au total, 747 patients atteints de la maladie d'Alzheimer d'intensité légère à modérée ont été traités par ARICEPT (chlorhydrate de donépézil) dans le cadre d'essais cliniques comparatifs. Parmi eux, 613 personnes (82 %) ont participé à l'essai jusqu'à la fin. Parmi les groupes de sujets ayant reçu ARICEPT, le traitement a duré en moyenne 132 jours (soit entre 1 et 356 jours).

Lors des essais cliniques comparatifs sur ARICEPT, le taux d'abandon pour cause d'effets indésirables parmi les groupes traités par 5 mg/j du médicament s'est révélé comparable à celui des groupes témoins ayant reçu un placebo, soit 5 % environ. Chez les patients qui sont passés à la dose de 10 mg/j après seulement 7 jours de traitement par 5 mg/j, on a noté un taux d'abandon plus élevé, soit 13 % (voir le tableau 1).

Les effets indésirables les plus fréquents – c'est-à-dire ceux dont la fréquence s'est chiffrée à 5 % au moins, chez les patients recevant 10 mg/j d'ARICEPT, tout en étant 2 fois plus élevée que chez les témoins ayant reçu un placebo – s'expliquent facilement par les effets cholinomimétiques d'ARICEPT. Il s'agit des effets suivants : nausées, diarrhée, insomnie, vomissements, crampes musculaires, fatigue et anorexie.

Ces effets se sont révélés généralement bénins et transitoires : ils se sont résorbés graduellement durant le traitement par ARICEPT et sans nécessiter de réglage posologique.

Certaines observations permettent de croire que la fréquence de ces effets indésirables pourrait varier en fonction de la durée d'administration de la dose de 5 mg/j précédant celle de 10 mg/j (voir le tableau 2 et la rubrique

Renseignements supplémentaires sur le produit).

Maladie d'Alzheimer sévère

Au total, 573 patients atteints de maladie d'Alzheimer sévère ont été traités par ARICEPT dans le cadre d'études cliniques comparatives. Parmi eux, 441 personnes (77 %) ont participé à l'essai jusqu'à la fin. Dans toutes les

études, le traitement à double insu durait 24 semaines. La durée moyenne du traitement dans l'ensemble des groupes ayant reçu ARICEPT était de 148,4 jours (plage de 1 à 231 jours). La dose moyenne d'ARICEPT était de 7,5 mg/j.

Lors des essais cliniques menés auprès de patients atteints de maladie d'Alzheimer sévère, on a exclu la plupart des personnes présentant des affections concomitantes d'importance. En présence d'une des maladies chroniques courantes chez la population âgée, on ne doit administrer ARICEPT qu'après en avoir soigneusement soupesé les risques et les avantages, et il faut exercer une étroite surveillance du traitement afin de déceler d'éventuels effets indésirables.

Lors des essais cliniques comparatifs sur la maladie d'Alzheimer sévère, le taux d'abandon pour cause d'effets indésirables a atteint 11,3 % chez les patients traités par ARICEPT, comparativement à 6,7 % dans le groupe placebo. Les effets indésirables ayant le plus fréquemment mené à l'abandon du traitement, et survenus plus souvent chez les patients traités par ARICEPT que chez ceux recevant le placebo, étaient la diarrhée, les nausées, les vomissements, les infections des voies urinaires, la baisse de l'appétit et l'agressivité. Chacun de ces effets indésirables a entraîné l'abandon de moins de 2 % des patients traités par ARICEPT.

La fréquence des effets indésirables associés au traitement de la maladie d'Alzheimer sévère a été comparable à celle observée dans le traitement de la maladie d'Alzheimer d'intensité légère à modérée (voir le tableau 4).

Les effets indésirables les plus fréquents – c'est-à-dire ceux observés chez 5 % au moins des patients et dont la fréquence a été 2 fois plus élevée que chez les témoins – étaient les suivants : vomissements, diarrhée, nausées et agressivité. En général, la majorité des effets indésirables ont été considérés comme étant d'intensité légère à modérée par les investigateurs.

Les résultats des essais cliniques comparatifs indiquent que la fréquence des effets indésirables comme les vomissements, les infections des voies urinaires, l'incontinence urinaire, la pneumonie, les chutes, la baisse de l'appétit, l'agressivité, l'agitation, les hallucinations et la confusion pourraient être plus élevée chez les patients traités par ARICEPT et les témoins atteints d'alzheimer sévère que chez ceux atteints d'alzheimer d'intensité légère à modérée.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Des rapports volontaires d'effets indésirables associés dans le temps à ARICEPT ont été reçus après sa mise en marché; parmi ces effets, certains ne sont pas mentionnés ci-dessus, et on ne dispose pas de données suffisantes à leur sujet pour établir une relation de cause à effet avec le médicament; il s'agit des effets suivants : douleur abdominale, cholécystite, convulsions, bloc cardiaque (tous les types), anémie hémolytique, hépatite, hyponatrémie, pancréatite et éruption cutanée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Administration concomitante avec d'autres médicaments

Avec les anticholinergiques : À cause de leur mode d'action, les inhibiteurs de la cholinestérase risquent d'entraver l'action des médicaments anticholinergiques.

Avec les cholinomimétiques et les autres inhibiteurs de la cholinestérase : On peut s'attendre à un effet synergique quand les inhibiteurs de la cholinestérase sont administrés en concomitance avec de la succinylcholine ou des curarisants similaires, ou avec des agents cholinergiques comme le bêthanéchol.

Avec les psychotropes : Dans les essais cliniques comparatifs, peu de patients étaient traités par des neuroleptiques, des antidépresseurs ou des anticonvulsivants. Par conséquent, on dispose de peu de renseignements sur l'interaction d'ARICEPT avec ces médicaments.

Interactions médicament-médicament

On a mené des études de pharmacocinétique, de courte durée uniquement, sur l'administration d'une dose unique chez des volontaires jeunes, pour évaluer le potentiel d'interaction d'ARICEPT avec la théophylline, la cimétidine, la warfarine et la digoxine. On n'a décelé aucun effet d'importance sur la pharmacocinétique de ces médicaments. De telles études n'ont pas été menées auprès de patients âgés (voir la rubrique Renseignements supplémentaires sur le produit).

Il est possible d'aviser Santé Canada de toute réaction inattendue ou grave à ce médicament en composant le 1-866-234-2345.



Administration

Considérations posologiques

Le traitement par **ARICEPT** (chlorhydrate de donépézil) ou **ARICEPT RDT** devrait être prescrit par un praticien expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la maladie d'Alzheimer (ou après consultation d'un tel spécialiste).

Populations particulières: En présence d'une des maladies chroniques courantes chez les personnes âgées, on ne doit administrer **ARICEPT** aux patients atteints d'alzheimer qu'après en avoir soigneusement soupesé les risques et les avantages, et on doit exercer une étroite surveillance du traitement afin de déceler d'éventuels effets indésirables. On recommande de faire preuve de prudence lorsqu'on utilise **ARICEPT** chez ces populations de patients. Les effets indésirables sont plus fréquents chez les personnes de faible poids, chez les patients de 85 ans ou plus et chez les femmes.

Posologie recommandée et réglage posologique

Adultes: La dose initiale recommandée d'**ARICEPT** ou d'**ARICEPT RDT** est de 5 mg une fois par jour. On devra maintenir cette dose durant 4 à 6 semaines avant de l'augmenter si on le juge nécessaire, afin d'éviter ou de réduire la fréquence des effets indésirables les plus courants (*voir la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES*) et de laisser le temps aux concentrations plasmatiques d'atteindre l'état d'équilibre. Le médecin peut, s'il le juge nécessaire, porter la dose à 10 mg par jour, après 4 à 6 semaines de traitement par la dose de 5 mg par jour. La dose maximale recommandée est de 10 mg une fois par jour. On doit surveiller étroitement l'apparition d'effets indésirables au moment de la mise en route du traitement ou de toute augmentation de la dose.

Populations particulières: Les effets indésirables sont plus fréquents chez les personnes de faible poids, chez les femmes et chez les patients de ≥ 85 ans. Chez les femmes âgées de faible poids, il ne faut pas dépasser la dose de 5 mg/j. Chez les patients dont les fonctions cognitives sont altérées, il peut être nécessaire de superviser l'administration de ce médicament, comme de tout autre médicament.

Administration

On recommande de prendre **ARICEPT** une fois par jour, le matin ou le soir. Le médicament peut être pris à jeun ou avec des aliments.

Les comprimés **ARICEPT** doivent être avalés entiers avec de l'eau.

Le patient doit placer le comprimé **ARICEPT RDT** sur sa langue et le laisser se dissoudre avant de l'avaler, avec de l'eau.



Études de référence

1. Seltzer B *et al.* Efficacy of donepezil in early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2004;61:1852-1856.
2. Rogers SL *et al.* A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998;50:136-145.

Renseignements supplémentaires sur le produit

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Femmes enceintes et femmes qui allaitent

Des études de tératologie menées chez des rates gravides ayant reçu jusqu'à 16 mg/kg/jour et chez des lapines gravides ayant reçu jusqu'à 10 mg/kg/jour n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène avec **ARICEPT**.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Au cours des essais cliniques comparatifs portant sur des doses de 5 ou de 10 mg d'**ARICEPT** chez des patients atteints d'alzheimer léger ou modéré, 536 patients âgés de 65 à 84 ans et 37 patients âgés de ≥ 85 ans ont été traités par **ARICEPT**. Lors des essais cliniques comparatifs menés auprès de patients atteints d'alzheimer sévère, 158 patients âgés de ≤ 74 ans, 276 patients âgés de 75 à 84 ans et 139 patients âgés de ≥ 85 ans ont reçu **ARICEPT**.

Patients atteints de démence vasculaire

Taux de mortalité observés au cours d'études portant sur **ARICEPT** et la démence vasculaire

Étude	Placebo	ARICEPT à 5 mg	Valeur p*	ARICEPT à 10 mg	Valeur p*
307	3,5 % (7/199)	1,0 % (2/198)	0,17	2,4 % (5/206)	0,57
308	0,5 % (1/193)	1,9 % (4/208)	0,37	1,4 % (3/215)	0,62
319	0 % (0/326)	1,7 % (11/648)	0,02	-	S/O
Ensemble	1,1 % (8/718)	1,7 % (25/1475)			0,35

* Aucun groupe de traitement par **ARICEPT** à 10 mg dans l'étude 319.

† Les valeurs p s'appliquent au donépézil à 5 mg vs le placebo et au donépézil à 10 mg vs le placebo.

‡ La plupart des morts observées après l'administration d'**ARICEPT** ou du placebo semblaient liées à des causes vasculaires variées, ce qui était prévisible étant donné la présence concomitante de maladies vasculaires chez ces sujets âgés et fragiles. Dans l'ensemble de ces trois études, la proportion de patients ayant éprouvé des effets indésirables graves était similaire dans les deux groupes de traitement (environ 15%), tout comme la proportion de patients ayant subi une manifestation indésirable grave de nature cardiovasculaire ou vasculaire cérébrale (mortelles et non mortelles, environ 8%). La proportion de patients ayant subi une manifestation indésirable mortelle de nature cardiovasculaire ou vasculaire cérébrale était numériquement plus élevée dans le groupe **ARICEPT** que dans le groupe placebo, mais cette différence n'était statistiquement significative dans aucune des trois études.

EFFETS INDÉSIRABLES

Maladie d'Alzheimer d'intensité légère à modérée

Le tableau 1 ci-dessous énumère les effets indésirables le plus souvent à l'origine de l'abandon du traitement; il s'agit d'effets observés chez au moins 2 % des patients et dont la fréquence a été 2 fois plus élevée que chez les témoins.

Tableau 1. Effets indésirables le plus souvent à l'origine de l'abandon chez les patients atteints d'alzheimer léger à modéré d'après les essais cliniques comparatifs avec placebo

Groupe	Placebo	5 mg/j d'ARICEPT	10 mg/j d'ARICEPT
Nombre de sujets	355	350	315
Effets – taux d'abandon			
Nausées	1 %	1 %	3 %
Diarrhée	0 %	< 1 %	3 %
Vomissements	< 1 %	< 1 %	2 %

On a mené un essai en mode sans insu à ce sujet chez 269 patients ayant reçu un placebo durant des essais de 15 et de 30 semaines. Ces patients ont reçu une dose de 5 mg/j durant 6 semaines avant de commencer le traitement avec la dose de 10 mg/j. On a noté que les taux des effets indésirables courants étaient inférieurs à ceux observés chez les sujets des essais cliniques comparatifs ayant reçu 10 mg/j après une période de traitement de 1 semaine seulement à 5 mg/j, et qu'ils étaient comparables à ceux notés chez les patients traités uniquement par 5 mg/j.

Le tableau 2 montre les différences de taux des effets indésirables les plus fréquents selon que le traitement par **ARICEPT** est précédé de l'administration initiale de 5 mg/j durant 1 ou 6 semaines.

Tableau 2. Comparaison des taux d'effets indésirables chez des patients atteints d'alzheimer léger à modéré traités par une dose de 10 mg/jour après 1 semaine et 6 semaines de traitement initial à 5 mg/jour

Effet indésirable	Pas de traitement initial		Traitement initial de 1 semaine à 5 mg/j		Traitement initial de 6 semaines à 5 mg/j	
	Placebo (n=315)	5 mg/j (n=311)	10 mg/j (n=315)	10 mg/j (n=268)	10 mg/j (n=268)	10 mg/j (n=268)
Nausées	6 %	5 %	5 %	19 %	6 %	6 %
Diarrhée	5 %	8 %	15 %	9 %	9 %	9 %
Insomnie	6 %	6 %	14 %	6 %	6 %	6 %
Fatigue	3 %	4 %	8 %	3 %	3 %	3 %
Vomissements	3 %	3 %	8 %	5 %	5 %	5 %
Crampes musculaires	2 %	6 %	8 %	3 %	3 %	3 %
Anorexie	2 %	3 %	7 %	3 %	3 %	3 %

Les effets mentionnés proviennent d'essais cliniques menés chez des sujets sélectionnés avec le plus grand soin et soumis à une étroite surveillance. En pratique médicale courante ou lors d'autres essais cliniques, les taux des effets rapportés peuvent varier, étant donné que les circonstances thérapeutiques, le genre de patients et le mode de déclaration des effets indésirables peuvent être différents.

Le tableau 3 énumère les signes et les symptômes apparus durant le traitement lors des essais cliniques comparatifs avec placebo, et dont la fréquence s'est chiffrée à au moins 2 % chez les sujets traités par **ARICEPT** tout en étant supérieure à celle observée chez les témoins sous placebo. Dans l'ensemble, la fréquence des effets indésirables s'est révélée plus élevée chez les femmes et augmentait avec l'âge.

Tableau 3. Maladie d'Alzheimer d'intensité légère à modérée: Effets indésirables rapportés durant les essais cliniques comparatifs avec placebo, dont la fréquence s'est chiffrée à au moins 2 % chez les sujets traités par ARICEPT tout en étant supérieure à celle observée chez les témoins sous placebo

Effets indésirables (regroupés par appareil)	Placebo n=355	ARICEPT n=747
Pourcentage de patients ayant subi un effet indésirable		
	72	74
Organisme dans son entier		
Céphalées	9	10
Douleurs de localisation variable	8	9
Accident	6	7
Fatigue	3	5
Système cardiovasculaire		
Syncope	1	2
Appareil digestif		
Nausées	6	11
Diarrhée	5	10
Vomissements	3	5
Anorexie	2	4
Systèmes sanguin et lymphatique		
Echymoses	3	4
Métabolisme et nutrition		
Maigrissement	1	3
Appareil locomoteur		
Crampes musculaires	2	6
Arthrite	1	2
Système nerveux		
Insomnie	6	9
Étourdissements	6	8
Dépression	< 1	3
Rêves étranges	0	3
Somnolence	< 1	2
Appareil génito-urinaire		
Mictions fréquentes	1	2

Autres effets indésirables observés durant les essais cliniques chez les patients atteints d'alzheimer d'intensité légère à modérée

Préalablement à la commercialisation, on a administré **ARICEPT** à plus de 1700 personnes atteintes d'alzheimer d'intensité légère à modérée, au cours d'essais cliniques de durées diverses, menés dans différents pays; environ 1200 personnes en ont pris durant au moins 3 mois et plus de 1000, durant au moins 6 mois. Les essais comparatifs ou non menés aux États-Unis ont porté sur près de 900 patients; parmi ceux qui ont été traités par la plus forte dose, soit 10 mg/j, 650 l'ont été durant 3 mois, 475, durant 6 mois et 115, durant plus de 1 an. La durée du traitement a varié entre 1 et 1214 jours.

Les médecins investigateurs ont rapporté les effets indésirables apparus durant le traitement en se servant des termes de leur choix à l'issue de 3 essais cliniques comparatifs avec placebo et de 2 essais en mode sans insu menés auprès de personnes atteintes d'alzheimer d'intensité légère à modérée. Pour obtenir une estimation valable de la proportion de sujets ayant présenté des effets similaires, on a intégré les données des différents essais et on a réparti les effets entre diverses catégories condensées et normalisées à l'aide d'une version modifiée du dictionnaire COSTART; la fréquence des effets a ensuite été calculée à partir de l'ensemble des données provenant de tous les essais. Dans la liste ci-dessous, on s'est servi des mêmes catégories. Les fréquences correspondent au nombre de patients, sur les 900 ayant participé aux essais, qui ont subi des effets indésirables durant le traitement par **ARICEPT**. On a inclus tous les effets qui ont été signalés à au moins 2 reprises. Les effets déjà mentionnés dans les tableaux 2 et 3 ne sont pas inclus (soit ceux survenus à une fréquence $> 2\%$). Par ailleurs, on a également exclu les termes du dictionnaire COSTART trop généraux pour être informatifs et les effets indésirables moins susceptibles d'être causés par le médicament. Les effets sont regroupés par appareil et selon leur fréquence, soit $\geq 1\%$ et $< 2\%$ (c.-à-d. chez 1 à 2 patients sur 100; fréquent), soit $< 1\%$ (c.-à-d. chez 1 à 10 patients sur 1000; rare). Les effets rapportés ne sont pas nécessairement attribuables à **ARICEPT** et dans la plupart des cas, on les a observés à la même fréquence chez les témoins des groupes placebo au cours des essais comparatifs.

Organisme dans son entier: ($\geq 1\%$ et $< 2\%$) grippe, douleur dans la poitrine et mal de dents; ($< 1\%$) fièvre, œdème facial, œdème périorbitaire, hémie hiatiale, abcès, cellulite, frissons, sensation de froid, sensation de plénitude dans la tête, sensation de pression dans la tête et apathie.

Système cardiovasculaire: ($\geq 1\%$ et $< 2\%$) hypertension, vasodilatation, fibrillation auriculaire, bouffées vasomotrices et hypotension; ($< 1\%$) angine de poitrine, hypotension orthostatique, infarctus du myocarde, extrasystoles ventriculaires, arythmie, bloc AV (1^{er} degré), insuffisance cardiaque, artérite, bradycardie, angiopathie périphérique, tachycardie supraventriculaire et thromboses veineuses profondes.

Appareil digestif: ($\geq 1\%$ et $< 2\%$) incontinence fécale, hémorragie digestive, ballonnement et douleur épigastrique; ($< 1\%$) éructations, gingivite, hausse de l'appétit, flatulence, abcès périodontique, cholélitase, diverticulaire, sialorrhée, sécheresse de la bouche, herpes labial, gausse, cŕon irritabile, œdème de la langue, malaise épigastrique, gastro-entérite, hausse des transaminases, hémorroïdes, iléus, polydypsie, ictère, méléna, ulcère duodénal et ulcère gastrique.

Système endocrinien: (<1%) diabète sucré et goitre.

Systèmes sanguin et lymphatique: (<1%) anémie, thrombocythémie, thrombopénie, éosinophilie et érythrocytémie.

Troubles de la nutrition: (≥1% et <2%) déshydratation; (<1%) goutte, hypokaliémie, hausse du taux de créatine kinase, hyperglycémie, gain pondéral et hausse du taux de lactodéshydrogénase.

Appareil locomoteur: (≥1% et <2%) fracture osseuse; (<1%) faiblesse musculaire et fasciкулations.

Système nerveux: (≥1% et <2%) délire, tremblements, irritabilité, paresthésies, agressivité, vertige, ataxie, hausse de la libido, agitation, pleurs anormaux, nervosité et apathie; (<1%) accident vasculaire cérébral, hémorragie intracranienne, épisode ischémique transitoire, instabilité de l'humeur, névralgie, sensation locale de froid, spasme musculaire, dysphorie, démarche anormale, hypertonie, hypokinésie, névrodémie, engourdissement (localisé), paranoïa, dysarthrie, dysphasie, hostilité, baisse de la libido, mélancolie, retrait affectif, nystagmus, va-et-vient et crises convulsives.

Appareil respiratoire: (≥1% et <2%) dyspnée, mal de gorge et bronchite; (<1%) épistaxis, écoulement rétronasal, pneumonie, hyperventilation, congestion pulmonaire, sibilance, hypoxie, pharyngite, pleurésie, affaissement des alvéoles pulmonaires, apnée du sommeil et ronflement.

Peau et annexes cutanées: (≥1% et <2%) abrasion, prurit, transpiration profuse et urticaire; (<1%) dermatite, érythème, modification de la couleur de la peau, hyperkératose, alopecie, mycose, zona, hirsutisme, vergetures, sueurs nocturnes et ulcère cutané.

Organes sensoriels: (≥1% et <2%) cataracte, irritation oculaire et vue brouillée; (<1%) sécheresse des yeux, glaucome, mal d'oreilles, acouphènes, blépharite, baisse de l'ouïe, hémorragie rétinienne, otite externe, moyenne, dysgueusie, hémorragie des conjonctives, bourdonnements d'oreille, mal des transports et myopie (perception de points brillants ou noirs).

Appareil génito-urinaire: (≥1% et <2%) incontinence urinaire et nycturie; (<1%) dysurie, hématurie, urgence des mictions, métrorragie, cystite, énurésie, hypertrophie de la prostate, pyélonéphrite, incapacité d'uriner, fibroadénomatose du sein, maltraitement polystyrique du sein, mastite, pyurie, insuffisance rénale et vaginite.

Innocuité en traitement de longue durée dans la maladie d'Alzheimer d'intensité légère à modérée

Lors de 2 essais en prolongation menés sans insu sur l'alzheimer d'intensité légère à modérée, des patients (n=885) ont pris ARICEPT durant plus de 2 ans. Dans un de ces essais, 763 patients, qui avaient terminé soit un essai antérieur de 15 semaines ou un autre, de 30 semaines, ont continué à recevoir ARICEPT durant une période pouvant aller jusqu'à 152 semaines tandis qu'on évaluait l'innocuité et les effets neuropsychologiques. La marge d'innocuité d'ARICEPT, lors de cet essai en prolongation, a correspondu à celle qu'on avait observée lors des essais comparatifs avec placebo. Après 1 an et 2 ans de traitement, 76% (n=580) et 49% (n=374) des patients, respectivement, prenaient toujours ARICEPT (durée cumulative de 48 et de 108 semaines de traitement).

Maladie d'Alzheimer sévère

On énumère au tableau 4 les signes et les symptômes apparus durant le traitement lors des essais cliniques comparatifs avec placebo et dont la fréquence s'est chiffrée à au moins 2% chez les sujets traités par ARICEPT tout en étant supérieure à celle observée chez les témoins sous placebo.

Tableau 4. Maladie d'Alzheimer sévère: Effets indésirables rapportés durant les essais cliniques comparatifs avec placebo dont la fréquence s'est chiffrée à au moins 2% chez les sujets traités par ARICEPT tout en étant supérieure à celle observée chez les témoins sous placebo

Effets indésirables (regroupés par appareil)	Placebo n=465	ARICEPT n=573
Pourcentage de patients ayant subi un effet indésirable	74	81
Appareil digestif		
Diarthée	4	10
Vomissements	4	8
Nausées	3	6
Incontinence fécale	1	2
Organisme dans son entier		
Pyrexie	1	2
Douleur thoracique	0	2
Infections et infestations		
Infection des voies urinaires	7	8
Rhinopharyngite	6	8
Pneumonie	3	4
Blessures, empoisonnements, complications secondaires à une intervention		
Chute	9	10
Contusion	2	4
Lacération cutanée	1	2
Épreuves de laboratoire		
Hausse du taux de créatine kinase	1	2
Métabolisme et nutrition		
Anorexie	2	4
Baisse de l'appétit	1	3
Déshydratation	1	2
Appareil locomoteur et tissu conjonctif		
Douleur au dos	2	3
Arthrose	1	2
Système nerveux		
Céphalées	3	5
Somnolence	0	2
Signes psychiatriques		
Agressivité	2	5
Insomnie	3	4
Agitation	2	3
Hallucinations	1	2
État de confusion	1	2
Appareil rénal et urinaire		
Incontinence urinaire	2	3
Appareil respiratoire		
Toux	1	2
Peau		
Eczéma	1	2
Appareil vasculaire		
Hypertension	1	2

Lorsque la fréquence était <0,5%, on a utilisé une fréquence de 0.

Parmi les autres effets indésirables survenus à une fréquence d'au moins 2% chez les patients traités par ARICEPT, et à une fréquence inférieure ou égale chez les témoins, on compte les suivants: douleur abdominale, fatigue, gastro-entérite, excoriation, étourdissements, anxiété et dépression.

Innocuité en traitement de longue durée dans la maladie d'Alzheimer sévère

Durant l'étude 315, une étude comparative avec placebo et répartition aléatoire d'une durée de 24 semaines menée auprès de patients atteints d'alzheimer sévère, à la fin de la période de traitement en double insu, 229 patients ont été admis à la phase de traitement sans insu par ARICEPT pendant une période supplémentaire pouvant atteindre 12 semaines. Par conséquent, à la fin de la phase sans insu, 111 patients avaient suivi jusqu'à 36 semaines de traitement par ARICEPT et 118 patients avaient suivi jusqu'à 12 semaines de traitement par ARICEPT.

Les appareils les plus souvent touchés ainsi que les types et les fréquences des effets indésirables les plus souvent signalés durant les 12 semaines de traitement sans insu par ARICEPT ont été semblables à ceux observés durant les 24 semaines de traitement en double insu. Les effets indésirables d'ordre digestif (diarthée, nausées, vomissements, anorexie) ont été rapportés à une fréquence supérieure chez les patients qui ont reçu le traitement par ARICEPT pendant une période pouvant atteindre 12 semaines. Parmi les autres effets indésirables signalés à une fréquence plus élevée chez les patients traités par ARICEPT pendant une période pouvant atteindre 12 semaines, on compte: infection, insomnie, pneumonie, fièvre, étourdissements, hypertension, asthénie, tremblements, pharyngite, hallucinations, convulsions et kystes.

Chez les patients traités par ARICEPT pendant une période pouvant atteindre 36 semaines, on a rapporté des blessures accidentelles, une incontinence urinaire et des infections des voies urinaires survenant à des fréquences plus élevées.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Médicaments à fort taux de fixation aux protéines plasmatiques: On a effectué des études in vitro du taux de déplacement du

donépétil, un médicament fortement lié (96%), et d'autres médicaments, comme le furosémide, la digoxine et la warfarine. À des concentrations variant entre 0,3 et 10 µg/mL, le donépétil n'a pas affecté le taux de fixation du furosémide (5 µg/mL), de la digoxine (2 ng/mL) ni de la warfarine (3 µg/mL) à l'albumine humaine. De même, le taux de fixation du donépétil à l'albumine humaine n'a pas été affecté par le furosémide, la digoxine ni la warfarine.

Effet d'ARICEPT sur la biotransformation d'autres médicaments: Des études in vitro démontrent un faible taux de fixation du donépétil aux isoenzymes CYP 3A4 et 2D6 (Ki moyenne d'environ 50 à 130 µM), ce qui, compte tenu de la concentration plasmatique thérapeutique du donépétil (164 nM), est signe d'une faible probabilité d'interférence. Lors d'une étude de pharmacocinétique, l'administration d'ARICEPT à 18 volontaires sains, à raison de 5 mg/j durant 7 jours, n'a pas eu d'effets d'importance clinique sur la pharmacocinétique du kétoconazole. Aucun autre essai in vivo n'a été mené pour évaluer l'effet d'ARICEPT sur la clairance des médicaments métabolisés par les isoenzymes CYP 3A4 (cisapride, terféndine, etc.) et CYP 2D6 (imipramine, etc.).

On ignore si ARICEPT peut agir comme inducteur enzymatique.

Effet des autres médicaments sur la biotransformation d'ARICEPT: Le kétoconazole et la quinidine, qui inhibent respectivement les enzymes 3A4 et 2D6 du CYP450, inhibent la biotransformation du donépétil in vitro. Lors d'une étude de pharmacocinétique, après avoir administré ARICEPT et du kétoconazole à 18 volontaires sains, à raison de 5 mg/j et de 200 mg/j, respectivement, durant 7 jours, on a observé une concentration plasmatique moyenne de donépétil de 30 à 36% plus élevée environ que lorsque celui-ci est administré seul.

Les inducteurs des enzymes CYP 2D6 et CYP 3A4 (phénytoïne, carbamazépine, dexaméthasone, rifampicine [ou rifampine], phénobarbital, etc.) pourraient faire augmenter la vitesse d'élimination d'ARICEPT.

Des études de pharmacocinétique ont démontré que la biotransformation d'ARICEPT n'est pas affectée de façon notable par l'administration concomitante de digoxine ou de cimétidine.

Interactions médicament-aliment

Les aliments n'ont pas d'effet sur la vitesse ni sur le taux d'absorption du chlorhydrate de donépétil.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec des herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les résultats d'épreuves de laboratoire

Les interactions du médicament avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Symptômes: Une surdose d'un inhibiteur de la cholinestérase peut se solder par une crise cholinergique qui se caractérise par des nausées et des vomissements intenses, du ptialisme, de la sudation, de la bradycardie, de l'hypotension, de l'hypoventilation, un collapsus et des convulsions. Une faiblesse musculaire progressive peut également survenir et avoir une issue fatale si les muscles respiratoires sont atteints.

Traitement: La demi-vie d'élimination d'ARICEPT (chlorhydrate de donépétil) aux doses thérapeutiques étant de 70 heures environ, dans le cas d'un surdosage, on doit s'attendre à mettre en œuvre une surveillance et un traitement prolongés des effets indésirables et toxiques. Comme dans n'importe quel cas de surdosage, on doit appliquer des mesures générales visant à maintenir les fonctions vitales.

On peut administrer un anticholinergique tertiaire, comme l'atropine, à titre d'antidote en cas de surdose d'ARICEPT. On recommande de l'administrer par la voie intraveineuse, sous forme de sulfate, en réglant la dose en fonction de l'effet recherché: soit une injection i.v. initiale de 1 à 2 mg suivie d'injections subséquentes en fonction de la réponse du patient. On a rapporté des réponses atypiques de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque, avec d'autres cholinomimétiques administrés en concomitance avec des anticholinergiques quaternaires comme le glycopyrolate. On ne sait pas si ARICEPT ou ses métabolites peuvent être éliminés de l'organisme par dialyse (hémodialyse, dialyse péritonéale ou hémofiltration).

Chez les animaux, on a observé divers signes de toxicité proportionnels à la dose: diminution des mouvements spontanés, décubitus, démarche titubante, larmoiement, convulsions cloniques, hypoventilation, ptialisme, myosis, fasciкулations et baisse de la température de surface corporelle.

Monographie fournie sur demande.



ARICEPT[®], Eisai Co. Ltd./Pfizer Canada Inc., licencié
© 2007 Pfizer Canada Inc., Kirkland (Québec) H9J 2M5





Renseignements d'ordonnance pour ACTONEL et ACTONEL PLUS CALCIUM.

Veillez noter que les informations relatives à ACTONEL PLUS CALCIUM uniquement sont présentées en italique. Toutes les autres informations concernent les deux produits.

ACTONEL® Risédronate sodique (sous forme héli-pentahydratée) Comprimés dosés à 5 mg, 30 mg et 35 mg	ACTONEL® PLUS CALCIUM Comprimés de risédronate sodique (sous forme héli-pentahydratée) dosés à 35 mg Comprimés de carbonate de calcium dosés à 1 250 mg
CLASSE THERAPEUTIQUE	
Régulateur du métabolisme osseux	Régulateur du métabolisme osseux et Supplément minéral

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

ACTONEL (risédronate sodique sous forme héli-pentahydratée) et la composante ACTONEL PLUS CALCIUM (risédronate sodique et carbonate de calcium) est indiqué pour le traitement et la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées.

ACTONEL est aussi indiqué pour le traitement de l'ostéoporose chez l'homme, dans le but d'augmenter la densité minérale osseuse, pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose glucocorticoïdienne des hommes et des femmes et pour la maladie osseuse de Paget. Pour de plus amples informations, veuillez consulter la monographie de produit d'ACTONEL.

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique : Chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose, ACTONEL prévient les fractures ostéoporotiques vertébrales et non vertébrales et accroît la densité minérale osseuse (DMO) en tous les points du squelette mesurés et ayant une importance clinique dans les fractures ostéoporotiques, y compris la colonne vertébrale, la hanche et le poignet.

L'ostéoporose peut être confirmée par la présence ou des antécédents de fractures ostéoporotiques, ou par la découverte d'une faible masse osseuse (p. ex., au moins 2 É.-T. en dessous de la moyenne pré-ménopausique).

Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique : Chez les patientes ménopausées vulnérables à l'ostéoporose, ACTONEL maintient ou accroît la DMO aux sièges d'importance clinique dans l'ostéoporose.

L'emploi d'ACTONEL peut être envisagé chez les femmes ménopausées susceptibles de souffrir d'ostéoporose et chez lesquelles on souhaite maintenir la masse osseuse et réduire le risque de fracture.

Les facteurs tels que les antécédents familiaux d'ostéoporose (particulièrement les antécédents maternels), une fracture antérieure, le tabagisme, une DMO modérément faible, un taux élevé de renouvellement osseux, une ossature grêle, la race blanche ou asiatique et une ménopause précoce sont associés à un risque accru d'ostéoporose et de fracture.

La composante calcium d'ACTONEL PLUS CALCIUM contient du carbonate de calcium qui constitue un complément calcique à l'apport alimentaire de calcium.

Gériatrie : Parmi les patientes traitées par 5 mg d'ACTONEL (risédronate) par jour dans les études portant sur l'ostéoporose post-ménopausique (voir ESSAIS CLINIQUES), 43 % étaient âgées de 65 à 75 ans et 20 % d'entre elles avaient plus de 75 ans. Les pourcentages correspondants dans les essais portant sur l'ostéoporose glucocorticoïdienne étaient de 26 % et 11 %. Dans l'essai de 1 an au cours duquel on a comparé l'emploi quotidien d'ACTONEL par voie orale à son utilisation hebdomadaire chez des femmes ménopausées, 41 % des participantes qui recevaient ACTONEL dosé à 35 mg, 1 fois par semaine, étaient âgées de 65 à 75 ans et 23 % d'entre elles avaient plus de 75 ans. Dans l'étude sur l'ostéoporose chez l'homme, 27 % des patients recevant ACTONEL étaient âgés de 65 à 75 ans et 10 % avaient 75 ans ou plus.

Dans les populations mentionnées ci-dessus, on n'a observé aucune différence globale quant à l'efficacité ou à l'innocuité entre les personnes âgées et les sujets plus jeunes (< 65 ans).

Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité du risédronate chez l'enfant et l'adolescent en pleine croissance n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ACTONEL PLUS CALCIUM ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Hypocalcémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).
- Hypercalcémie toutes origines confondues, comprenant entre autres l'hyperparathyroïdie, l'hypercalcémie maligne ou la sarcoïdose.*

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Il convient de vérifier les besoins calciques des patients avant d'instaurer ACTONEL PLUS CALCIUM. Selon les recommandations, les patients doivent recevoir au moins 1 200 à 1 500 mg de calcium par jour, toutes sources confondues, et l'apport journalier en vitamine D doit être d'au moins 400 à 800 UI. Le comprimé de carbonate de calcium d'ACTONEL PLUS CALCIUM apporte 500 mg de calcium élémentaire par jour mais ne contient pas de vitamine D.

L'hypocalcémie et les autres troubles du métabolisme osseux et minéral doivent être traités efficacement avant l'amorce d'un traitement par ACTONEL.

Il est important pour tous les patients, surtout les sujets pagétiques dont le renouvellement osseux est particulièrement élevé, de prendre suffisamment de calcium et de vitamine D (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Les rapports de pharmacovigilance indiquent des cas d'ostéonécrose de la mâchoire notifiés chez des patients traités par des bisphosphonates. La majorité des cas notifiés survenaient à la suite d'interventions dentaires telles que les extractions de dents et concernaient des patients cancéreux traités par des bisphosphonates intraveineux, mais certains se sont produits chez des patients recevant un traitement oral pour ostéoporose post-ménopausique ou autres diagnostics. Beaucoup d'entre eux présentaient des signes d'infection localisée, y compris une ostéomyélite. L'ostéonécrose présente de multiples autres facteurs de risque bien documentés. Il est impossible de déterminer si ces événements sont liés aux bisphosphonates, aux traitements médicamenteux concomitants ou à d'autres traitements, à une pathologie sous-jacente du patient ou à d'autres facteurs de risque associés (p. ex., anémie, infection, pathologie orale pré-existante). Un examen dentaire avec des soins dentaires préventifs appropriés devra être envisagé avant l'instauration d'un traitement par les bisphosphonates chez les patients présentant des facteurs de risque associés (tels que cancer, immunodépression, radiothérapie de la tête et du cou ou mauvaise hygiène buccale). Au cours du traitement, ces patients devront, dans la mesure du possible, éviter toute intervention dentaire invasive. Pour les patients nécessitant une intervention dentaire, il n'existe aucune donnée laissant penser que l'interruption du traitement par le bisphosphonate avant l'intervention réduit le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. Le jugement clinique, reposant sur l'évaluation du risque individuel, doit guider la prise en charge des patients devant subir des interventions dentaires.

L'utilisation concomitante d'antiacides contenant du calcium doit être surveillée afin d'éviter tout apport excessif de calcium. Un apport total supérieur à 1 500 mg de calcium par jour n'a pas démontré de bienfaits supplémentaires pour l'os, mais un apport total supérieur à 2 000 mg par jour a été associé à un risque accru d'effets indésirables, notamment d'hypercalcémie et de calculs rénaux.

Gastro-intestinal

Les bisphosphonates peuvent causer des troubles des voies digestives supérieures comme la dysphagie, l'œsophagite, l'ulcère de l'œsophage et l'ulcère gastrique (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Comme l'administration de certains bisphosphonates a été associée à une œsophagite et à des ulcères de l'œsophage, les patients doivent prendre ACTONEL en position verticale (assis, le dos droit, ou debout) et avec suffisamment d'eau pure (≥ 120 mL), pour faciliter le passage dans l'estomac et réduire au minimum le risque de survenue de telles réactions. Les patients ne doivent pas s'allonger pendant au moins 30 minutes après avoir pris le médicament. Les professionnels de santé doivent faire preuve de vigilance et souligner l'importance des recommandations posologiques aux patients ayant des antécédents de troubles œsophagiens (p. ex., inflammation, rétrécissement, ulcère ou troubles de la motilité).

Chez les patientes atteintes d'achlorhydrie, on peut observer une diminution de l'absorption du calcium qui peut être atténuée par la prise de calcium avec les aliments. La prise de calcium avec les aliments augmente l'absorption. Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

Rénal

ACTONEL n'est pas recommandé en présence d'une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min).

L'administration de calcium a été associée à une légère augmentation du risque de calculs rénaux. Chez les patientes ayant des antécédents de calculs rénaux ou d'hypercalcémie, un bilan métabolique est justifié afin de rechercher les causes de ces pathologies pouvant être traitées. Si l'administration des comprimés de calcium s'avère nécessaire chez ces patientes, il convient de surveiller régulièrement l'excrétion urinaire du calcium et de pratiquer les autres analyses appropriées.

Populations particulières

Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité d'ACTONEL chez les enfants et les adolescents en pleine croissance n'ont pas été établies.

Femmes enceintes : ACTONEL n'est pas destiné à être utilisé pendant la grossesse. Il n'existe aucun essai sur l'emploi d'ACTONEL chez la femme enceinte. *Le calcium traverse le placenta et les concentrations obtenues sont plus élevées dans le sang fœtal par rapport au sang maternel.*

Femmes qui allaitent : ACTONEL n'est pas destiné à être utilisé chez la mère qui allaite. On ignore si le risédronate passe dans le lait maternel. Le risédronate a été détecté chez des rats exposés à des rates en lactation pendant une période de 24 heures après l'administration, ce qui indique un faible degré de transfert lacté. Comme de nombreux médicaments passent dans le lait maternel et comme les bisphosphonates peuvent avoir des effets indésirables graves chez le nourrisson, on devrait soit cesser l'allaitement, soit mettre fin à l'administration du médicament, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère. *Le calcium est excrété dans le lait maternel.*

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les bisphosphonates peuvent causer des troubles des voies digestives supérieures comme la dysphagie, l'œsophagite, l'ulcère de l'œsophage et l'ulcère gastrique. Il est donc important de suivre les recommandations posologiques (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les douleurs musculéo-squelettiques rarement graves ont constitué un effet secondaire fréquemment signalé chez tous les patients ayant reçu ACTONEL, quelle que soit l'indication.

Dans les études avec ACTONEL portant sur l'ostéoporose post-ménopausique et l'ostéoporose glucocorticoïdienne, les effets indésirables les plus communément constatés étaient les douleurs abdominales, la dyspepsie et les nausées.

La plupart des événements indésirables (Éi) notifiés lors des essais de phase III portant sur l'ostéoporose post-ménopausique, l'ostéoporose glucocorticoïdienne et la maladie de Paget, étaient d'intensité légère ou modérée. Ils n'ont généralement pas conduit à l'arrêt du traitement par ACTONEL.

Le carbonate de calcium peut provoquer des effets secondaires gastro-intestinaux tels que constipation, flatulences, nausées, douleurs abdominales et ballonnements.

Effets indésirables du médicament déterminés 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 à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique : ACTONEL administré à raison de 5 mg par jour a été étudié pendant une période allant jusqu'à 3 ans chez plus de 5 000 participantes aux essais cliniques de phase III sur le traitement ou la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique. La plupart des événements indésirables signalés dans ces essais ont été d'une gravité soit légère, soit modérée, et n'ont pas entraîné le retrait de l'étude. La répartition des événements indésirables graves a été semblable d'un groupe à l'autre. De plus, l'incidence globale des effets indésirables a été comparable dans les groupes ACTONEL et les groupes placebo.

Dans le tableau 1, on énumère les événements indésirables considérés comme possiblement ou probablement liés au traitement chez ≥ 1 % des patientes traitées par ACTONEL à raison de 5 mg par jour lors des essais de phase III sur l'ostéoporose post-ménopausique. On a mis fin au traitement pour cause d'événements indésirables graves chez 5,5 % des patientes ayant reçu ACTONEL à raison de 5 mg par jour et chez 6,0 % des patientes sous placebo.

Événement indésirable	ACTONEL 5 mg N = 1 742 (%)	Placebo N = 1 744 (%)
Ensemble de l'organisme		
Douleurs abdominales	4,1	3,3
Céphalées	2,5	2,3
Asthénie	1,0	0,7
Appareil digestif		
Dyspepsie	5,2	4,8
Nausées	4,8	5,0
Constipation	3,7	3,6
Diarrhée	2,9	2,5
Flatulences	2,1	1,8
Gastrite	1,1	0,9
Peau et annexes		
Éruption cutanée	1,4	0,9
Pruir	1,0	0,5
* Considéré comme étant possiblement ou probablement lié à la prise du médicament par des chercheurs de l'étude clinique.		

Administration hebdomadaire : Dans l'essai multicentrique à double insu d'une durée de 1 an, au cours duquel on a comparé l'administration hebdomadaire d'ACTONEL dosé à 35 mg à l'administration quotidienne d'ACTONEL dosé à 5 mg pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, les tableaux d'innocuité et de tolérabilité globaux ont été semblables, dans l'ensemble, pour les 2 schémas de traitement par voie orale.

Les personnes qui présentaient, au départ, des troubles des voies digestives supérieures ou des antécédents de telles anomalies n'étaient pas exclues d'emblée de l'essai sur l'emploi hebdomadaire d'ACTONEL, pas plus d'ailleurs que celles qui prenaient de l'aspirine (AAS), des AINS ou des médicaments habituellement destinés au traitement d'ulcères gastro-duodénaux. La proportion de patientes ayant souffert d'un trouble des voies digestives supérieures et la nature de ces manifestations étaient comparables dans le groupe traité par ACTONEL à raison de 35 mg, 1 fois

par semaine, et chez les sujets ayant reçu ACTONEL à raison de 5 mg par jour.

Dans l'étude multicentrique à double insu sur 1 an comparant le traitement ACTONEL 35 mg (1 fois par semaine) avec un placebo dans la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées, les profils d'innocuité et de tolérabilité globaux des 2 groupes étaient comparables à l'exception de l'arthralgie. En particulier, 13,9 % des patients du groupe ACTONEL 35 mg (1 fois par semaine) et 7,8 % des patients du groupe placebo ont présenté une arthralgie. Le profil d'innocuité global observé dans cette étude n'a démontré aucune différence significative entre les traitements ACTONEL 5 mg (1 fois par jour) et ACTONEL 35 mg (1 fois par semaine).

Traitement de l'ostéoporose chez l'homme, dans le but d'augmenter la densité minérale osseuse : Dans une étude multicentrique en double insu, menée sur 2 ans et comparant 35 mg d'ACTONEL 1 fois par semaine (n = 191) à un placebo (n = 93) chez des hommes ostéoporotiques, les profils d'innocuité et de tolérabilité globaux des 2 groupes de traitement ont été comparables.

Les patients qui présentaient, au départ, des troubles des voies digestives supérieures ou des antécédents de telles anomalies n'étaient pas exclus d'emblée de l'essai de 2 ans sur l'ostéoporose chez l'homme, pas plus d'ailleurs que ceux qui prenaient de l'AAS, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou des médicaments habituellement destinés au traitement d'ulcères gastro-duodénaux. Le pourcentage de patients ayant connu un événement indésirable des voies digestives supérieures était plus élevé et le profil de ces événements plus grave dans le groupe placebo (18 %) que chez les patients traités par 35 mg d'ACTONEL 1 fois par semaine (8 %).

Outre les événements indésirables décrits précédemment, signalés lors des essais cliniques d'ACTONEL dans l'ostéoporose, les événements indésirables suivants ont été décrits chez ≥ 2 % des patients et chez davantage de patients sous ACTONEL que chez ceux qui recevaient un placebo dans l'étude sur l'ostéoporose chez l'homme (les événements sont cités sans notion d'imputabilité) : hypoesthésie (ACTONEL 35 mg, 2 %; placebo, 1 %), néphrolithiase (ACTONEL 35 mg, 3 %; placebo, 0 %), hypertrophie bénigne de la prostate (ACTONEL 35 mg, 5 %; placebo, 3 %) et arythmies (ACTONEL 35 mg, 2 %; placebo, 0 %).

Résultats endoscopiques : Les essais cliniques sur ACTONEL administré à raison de 5 mg par jour ont réuni plus de 5 700 patients et ont porté sur le traitement de même que sur la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique et de l'ostéoporose glucocorticoïdienne. Bon nombre des sujets à l'étude présentaient une affection gastro-intestinale préalable et ont pris des AINS ou de l'AAS en concomitance avec ACTONEL. On a encouragé les chercheurs à procéder à une endoscopie chez tout patient se plaignant de symptômes gastro-intestinaux d'intensité moyenne à élevée tout en maintenant l'insu. Ces endoscopies ont été effectuées chez un nombre égal de patients provenant des groupes traités et des groupes placebo (ACTONEL : 75; placebo : 75).

Le pourcentage de sujets qui, selon l'endoscopie, présentaient une muqueuse normale de l'œsophage, de l'estomac et du duodénum était semblable pour le traitement actif et le placebo (ACTONEL : 21 %; placebo : 20 %). En règle générale, les résultats endoscopiques positifs étaient eux aussi comparables parmi les différents groupes. On a signalé un nombre plus élevé de duodénites bénignes chez les patients traités par ACTONEL; toutefois, les ulcères du duodénum ont été plus nombreux chez ceux ayant reçu un placebo. Les résultats importants d'un point de vue clinique (perforations, ulcères ou saignement) dans cette population aux prises avec des symptômes ont été semblables parmi les différents groupes (ACTONEL : 39 %; placebo : 51 %).

Les endoscopies réalisées pendant l'essai de 1 an dans lequel on a comparé ACTONEL 1 fois par semaine dosé à 35 mg à l'administration quotidienne d'ACTONEL dosé à 5 mg dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique n'ont pas mis en lumière de lien entre la dose et le nombre de sujets ayant obtenu des résultats endoscopiques positifs, d'une part, pas plus qu'entre la dose et le siège des anomalies décelées, d'autre part.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques peu courants

Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez ≤ 1 % des patients ayant reçu ACTONEL quelle que soit l'indication.

Peu communs (0,1 - 1,0 %) : duodénite, iritis.

Rares (< 0,1 %) : anomalies des épreuves fonctionnelles hépatiques, glossite.

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

De faibles diminutions asymptomatiques des concentrations sériques de calcium et de phosphore ont été observées chez certains patients (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamique).

De rares cas de leucémie ont été signalés à la suite d'un traitement par des bisphosphonates. L'existence d'un lien de causalité avec le traitement ou la maladie sous-jacente du patient n'a pas été établie.

Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

ACTONEL : Très rares (< 1 cas notifié pour 10 000 nouvelles prescriptions) : réactions d'hypersensibilité et réactions cutanées, notamment œdème de Quincke, éruption cutanée généralisée et toxidermies bulleuses, parfois sévères; iritis et uvérite; ostéonécrose de la mâchoire (voir MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucun essai portant expressément sur les interactions médicamenteuses n'a été effectué avec ACTONEL. Les études expérimentales chez l'animal ont démontré que le risédronate était très concentré dans l'os et qu'il n'était retenu qu'en quantité minimale dans les tissus mous. On n'a détecté de métabolite ni dans l'organisme en général, ni dans l'os. La liaison du risédronate aux protéines plasmatiques chez l'humain est faible (24 %), de sorte que le potentiel d'interaction avec d'autres médicaments qui se lient aux protéines est minime. Dans une autre étude chez l'animal, on n'a noté aucun signe d'induction enzymatique hépatique microsomale. En somme, ACTONEL ne subit aucun métabolisme général, n'induit pas les enzymes du cytochrome P₄₅₀ et affiche un faible taux de liaison protéique. Par conséquent, on ne s'attend pas à ce qu'ACTONEL PLUS CALCIUM interagisse avec d'autres médicaments par un déplacement de la liaison protéique, une induction enzymatique ou une altération du métabolisme d'autres agents.

Interactions médicament-médicament

Les sujets des essais cliniques sur le risédronate ont été exposés à une vaste gamme de traitements concomitants d'emploi courant (y compris des AINS, des antagonistes des récepteurs H₂, des inhibiteurs de la pompe à protons, des antiacides, des antagonistes du calcium, des bêta-bloquants, des diurétiques thiazidiques, des glucocorticoïdes, des anticoagulants, des anticonvulsifs et des glucosides cardiotoniques), et aucun signe d'interaction cliniquement significative n'a été relevé.

Médicament	Référence	Effet	Commentaire clinique
		Parmi les utilisateurs d'AAS, l'incidence des événements indésirables des voies digestives supérieures a été comparable entre les patients traités par ACTONEL et ceux qui ont reçu un placebo.	Au sein du groupe de plus de 5 700 patients ayant pris part aux essais de phase III sur l'emploi d'ACTONEL à raison de 5 mg par jour dans le traitement de l'ostéoporose, 31 % ont dit faire usage d'AAS.
Acide acétylsalicylique (AAS)	EC	Parmi les utilisatrices d'AAS, l'incidence des effets indésirables touchant les voies digestives supérieures s'est révélée comparable entre les groupes de traitement quotidien et hebdomadaire.	Par ailleurs, dans l'essai de 1 an au cours duquel on a comparé l'administration hebdomadaire d'ACTONEL dosé à 35 mg à l'administration quotidienne d'ACTONEL dosé à 5 mg chez des femmes ménopausées, 56 % des participantes ont dit faire usage d'AAS, et ce, dans l'un et l'autre groupe.

Médicament	Référence	Effet	Commentaire clinique
Antiacides / suppléments contenant des cations polyvalents (comme le calcium, le magnésium, l'aluminium et le fer)	T	Interférence avec l'absorption d'ACTONEL.	Ces médicaments doivent donc être administrés à un autre moment de la journée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
Hormonothérapie substitutive	EC	Pas d'effet clinique significatif.	Le cas échéant, ACTONEL peut être utilisé en même temps qu'une hormonothérapie substitutive.
Antagonistes des récepteurs H ₂ (anti-H ₂) et inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	EC	Parmi les utilisateurs d'anti-H ₂ et d'IPP, l'incidence des événements indésirables des voies digestives supérieures a été comparable entre les patients traités par ACTONEL et ceux qui ont reçu un placebo. L'incidence des effets indésirables touchant les voies digestives supérieures s'est révélée comparable chez les utilisatrices d'anti-H ₂ et d'IPP, que leur traitement ait été hebdomadaire ou quotidien.	Au sein du groupe de plus de 5 700 patients ayant pris part aux essais de phase III sur l'emploi d'ACTONEL à raison de 5 mg par jour dans le traitement de l'ostéoporose, 21 % utilisaient de l'anti-H ₂ et/ou des IPP. Par ailleurs, dans l'essai de 1 an au cours duquel on a comparé les posologies hebdomadaire et quotidienne d'ACTONEL chez des femmes ménopausées, au moins 9 % des participantes faisaient usage d'anti-H ₂ et/ou d'IPP, et ce, tant dans le groupe recevant 35 mg, 1 fois par semaine, que dans le groupe recevant 5 mg par jour.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	EC	Parmi les utilisateurs d'AINS, l'incidence des événements indésirables des voies digestives supérieures a été comparable entre les patients traités par ACTONEL et ceux qui ont reçu un placebo. L'incidence des effets indésirables touchant les voies digestives supérieures s'est révélée comparable chez les utilisatrices d'AINS, que leur traitement ait été hebdomadaire ou quotidien.	Au sein du groupe de plus de 5 700 patients ayant pris part aux essais de phase III sur l'emploi d'ACTONEL à raison de 5 mg par jour dans le traitement de l'ostéoporose, 48 % prenaient des AINS. Par ailleurs, dans l'essai de 1 an au cours duquel on a comparé l'administration hebdomadaire d'ACTONEL dosé à 35 mg à l'administration quotidienne d'ACTONEL dosé à 5 mg chez des femmes ménopausées, 41 % des participantes ont dit faire usage d'AINS, et ce, dans l'un et l'autre groupe.

Légende : É = Étude de cas; EC = Essai clinique; T = Théorique

Médicament	Référence	Effet	Commentaire clinique
Fer	T	Le calcium peut interférer avec l'absorption du fer.	Le fer et le calcium doivent être pris à différents moments de la journée.
Bisphosphonates	T	Il peut se produire une diminution de l'absorption du bisphosphonate.	Ces médicaments doivent être administrés à un autre moment de la journée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
Tétracyclines	EC	Le carbonate de calcium peut interférer avec l'absorption des formulations de tétracyclines administrées en même temps.	Les formulations de tétracyclines doivent être administrées au moins 2 heures avant ou 4 à 6 heures après la prise orale de carbonate de calcium.
Digoxine	T	L'hypercalcémie peut accroître la toxicité des glucosides cardiotoniques.	Chez ces patientes, l'électrocardiogramme (ECG) et les concentrations sériques de calcium doivent être surveillés.
Phénytoïne	T	Peut former un complexe non absorbable avec le calcium.	Les horaires d'administration de ces médicaments doivent être distants d'au moins 3 heures.
Hormones thyroïdiennes : lévothyroxine	EC	On a constaté que la prise concomitante de lévothyroxine et de carbonate de calcium réduisait l'absorption de la lévothyroxine et augmentait les concentrations sériques de la thyrotropine. La lévothyroxine peut fixer le carbonate de calcium dans un environnement acide, ce qui peut bloquer son absorption.	La lévothyroxine doit être administrée à jeun et le calcium doit être pris avec les aliments. Surveiller la TSH sérique chez les patientes prenant du calcium et adapter la posologie en conséquence.
Fluoroquinolones (p. ex., ciprofloxacine, moxifloxacine, ofloxacine)	EC	L'administration concomitante d'une fluoroquinolone et de calcium peut diminuer l'absorption de la fluoroquinolone.	Les horaires d'administration de ces médicaments doivent être distants de plusieurs heures.
Anti-H ₂ (p. ex., cimétidine, famotidine, ranitidine)	T	La prise concomitante peut diminuer l'absorption du calcium.	Le calcium doit être pris avec des aliments afin d'optimiser l'absorption.
Inhibiteurs de la pompe à proton (p. ex., lansoprazole, omeprazole, rabéprazole sodique)	T	La prise concomitante peut diminuer l'absorption du calcium.	Le calcium doit être pris avec des aliments afin d'optimiser l'absorption.

Tableau 3 Interactions médicamenteuses avérées ou prévisibles avec le calcium			
Médicament	Référence	Effet	Commentaire clinique
Glucocorticoïdes systémiques	T	L'absorption du calcium peut être réduite et son excrétion augmentée lorsque le calcium est pris en même temps que des glucocorticoïdes systémiques.	La supplémentation en calcium additionnel peut être envisagée chez les patientes prenant des glucocorticoïdes systémiques au long cours.
Vitamine D (p. ex., calcitriol, ergocalciférol, doxercalciférol)	EC	L'absorption du calcium peut être augmentée lorsqu'il est administré en même temps que des analogues de la vitamine D.	S'assurer que l'apport en vitamine D est suffisant avec l'alimentation ou les suppléments pour une absorption optimale du calcium.
Diurétiques thiazidiques	É	On a rapporté une diminution de l'excrétion urinaire du calcium lors de l'utilisation concomitante de carbonate de calcium et de diurétiques thiazidiques.	Surveiller la calcémie pendant l'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques, notamment chez les patientes atteintes d'hyperparathyroïdie.

Légende : É = Étude de cas; EC = Essai clinique; T = Théorique

Interactions médicament-aliment

Les avantages cliniques peuvent être compromis si ACTONEL n'est pas pris à jeun. Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour des renseignements concernant la prise du médicament.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec les plantes n'ont pas été étudiées.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

On sait qu'il y a interférence entre les bisphosphonates et les agents d'imagerie osseuse. On n'a cependant pas mené d'études visant précisément ACTONEL.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Les patients doivent recevoir un supplément de calcium et de vitamine D si l'apport alimentaire est insuffisant (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).
- Les aliments et les médicaments contenant des cations polyvalents (p. ex., calcium, magnésium, aluminium et fer) peuvent nuire à l'absorption d'ACTONEL. Par conséquent, les aliments et les autres médicaments doivent être administrés à un autre moment de la journée (voir Posologie recommandée, ajustement posologique et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- Les patients doivent avaler le comprimé entier d'ACTONEL en position verticale et avec suffisamment d'eau pure (≥ 120 mL) afin de faciliter le passage du médicament dans l'estomac. Les patients ne doivent pas s'allonger pendant au moins 30 minutes après avoir pris le médicament (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).
- Les autres médicaments contenant du calcium (comme les multivitamines, les antiacides) doivent être administrés à un autre moment de la journée afin d'éviter toute interaction avec ACTONEL et d'optimiser l'absorption d'ACTONEL.
- Selon les recommandations, les patients doivent recevoir au moins 1 200 à 1 500 mg de calcium par jour, toutes sources confondues, et l'apport de vitamine D doit être d'au moins 400 à 800 UI. ACTONEL PLUS CALCIUM apporte 500 mg de calcium mais ne contient pas de vitamine D.
- ACTONEL PLUS CALCIUM est adapté à la supplémentation de 500 mg additionnel de calcium pendant 6 jours sur 7, conjointement avec un apport alimentaire et multivitaminé, chez les patientes dont l'apport en calcium est compris entre 700 et 1 000 mg par jour. Chez les patientes ayant un apport journalier pauvre en calcium (c.-à-d. moins de 700 à 1 000 mg par jour), ou qui nécessitent une supplémentation en vitamine D, il peut être conseillé de prescrire ACTONEL 35 mg et une dose plus forte de calcium et (ou) de vitamine D.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Pour les indications et les renseignements posologiques : Il est important que les patients accordent une attention particulière aux recommandations posologiques, car le défaut de s'y conformer pourrait nuire aux avantages cliniques du traitement. Notamment, ACTONEL doit être pris à jeun au moins 30 minutes avant d'ingérer le premier aliment ou la première boisson (en dehors de l'eau pure) ou tout autre médicament de la journée. Le comprimé doit être avalé en entier — ne pas mâcher.

Le comprimé de calcium doit être pris avec les aliments.

Traitement et la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique : La posologie recommandée est de 5 mg par jour ou de 35 mg, 1 fois par semaine, par voie orale.

La posologie recommandée est de 1 comprimé de risédronate à 35 mg, par voie orale, 1 fois par semaine (Jour 1 de la cure de traitement de 7 jours) puis de 1 comprimé de carbonate de calcium à 1 250 mg (500 mg de calcium élémentaire) par voie orale chaque jour les 6 jours suivants (Jours 2 à 7) de la cure de traitement de 7 jours.

Traitement de l'ostéoporose chez l'homme, dans le but d'augmenter la densité minérale osseuse : La posologie recommandée est de 35 mg, 1 fois par semaine, par voie orale.

Insuffisance rénale : Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est ≥ 30 mL/min, ni chez les personnes âgées. L'emploi d'ACTONEL n'est pas recommandé en présence d'une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min).

Gériatrie : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le patient âgé (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE, Gériatrie).

Achlorhydrie : L'absorption de calcium à partir du carbonate de calcium est faible chez les patientes atteintes d'achlorhydrie sauf si celui-ci est pris avec les aliments.

Dose oubliée

Les patients doivent être informés que s'ils oublient une dose d'ACTONEL dosé à 5 mg, ils doivent prendre 1 comprimé d'ACTONEL dosé à 5 mg comme ils le feraient normalement à la dose suivante. Les patients ne doivent pas doubler la dose suivante ou prendre 2 comprimés le même jour.

Si les patientes oublient de prendre leur dose hebdomadaire d'ACTONEL dosé à 35 mg le jour prévu, ils doivent prendre 1 comprimé le jour où ils constatent leur oubli. Par la suite, ils prendront leur comprimé le jour habituel, revenant ainsi à leur schéma de traitement initial de 1 comprimé, 1 fois par semaine. Les patients ne doivent pas prendre 2 comprimés le même jour.

En cas d'oubli de la dose d'ACTONEL PLUS CALCIUM, les patientes doivent être informées que le comprimé d'ACTONEL doit être pris le matin du jour suivant, conformément à la posologie recommandée. Dans ce cas précis, les patientes doivent prendre leur comprimé de calcium le jour suivant. Les patientes doivent être informées que le comprimé d'ACTONEL et le comprimé de calcium doivent être pris à des jours différents. En cas d'oubli du comprimé de calcium, la patiente doit être informée de le prendre dès qu'elle s'en souvient. Elle ne doit pas prendre plus d'un comprimé de la boîte par jour. Tous les comprimés de calcium restant à la fin de la cure hebdomadaire doivent être mis au rebut.

SURDOSAGE

ACTONEL : On peut s'attendre chez certains patients à des diminutions du taux sérique de calcium à la suite d'un surdosage important. Il est également possible que certains de ces patients présentent des signes et symptômes d'hypocalcémie.

L'administration de lait ou d'antiacides contenant du calcium peut aider à chélater ACTONEL et à réduire l'absorption du médicament. En cas de surdosage important, on peut envisager d'éliminer le médicament non absorbé par lavage gastrique, pourvu que ce dernier soit réalisé dans un délai de 30 minutes suivant l'ingestion. Les modalités

habituellement efficaces dans le traitement de l'hypocalcémie, y compris l'administration de calcium par voie intraveineuse, devraient ramener le taux de calcium ionisé à la normale et soulager les signes et les symptômes d'hypocalcémie.

Calcium : En raison de sa faible absorption intestinale, il est improbable d'observer un surdosage avec le carbonate de calcium. Cependant, l'utilisation prolongée de très fortes doses peut conduire à une hypercalcémie associée à un syndrome de Burnett. Parmi les manifestations cliniques de l'hypercalcémie, on peut noter une anorexie, une soif, des nausées, des vomissements, une constipation, des douleurs abdominales, une faiblesse musculaire, une fatigue, des troubles mentaux, une polydipsie, une polyurie, des douleurs osseuses, une néphrocalcinose, des calculs rénaux et dans les cas graves, des arythmies cardiaques.

Traitement : Le calcium doit être interrompu. Les autres traitements pouvant aussi contribuer à cette pathologie, comme les diurétiques thiazidiques, le lithium, la vitamine A, la vitamine D et les glucosides cardiotoniques doivent également être interrompus. La vidange gastrique de tout calcium résiduel doit être envisagée. La réhydratation et, en fonction de la gravité, le traitement isolé ou combiné par des diurétiques de l'anse, les bisphosphonates, la calcitonine et les corticoïdes doivent également être envisagés. Les électrolytes sériques, la fonction rénale et les signes vitaux doivent être surveillés. Dans les cas graves, l'ECG et la pression veineuse centrale doivent être surveillés.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Calcium : Le calcium est un nutriment important qui doit être ingéré en quantités suffisantes pour favoriser la santé des os. Un apport total de 1 200 à 1 500 mg par jour de calcium élémentaire provenant de l'alimentation et de compléments alimentaires est recommandé. Un apport insuffisant en calcium peut entraîner une diminution de la masse osseuse et un risque accru de fractures. Le calcium est un substrat essentiel de la minéralisation et possède un effet contre la résorption osseuse. Le calcium supprime la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne (PTH) et diminue le renouvellement osseux. Des taux accrus de PTH contribuent à une perte osseuse liée à l'âge, notamment au niveau des localisations corticales, alors que l'augmentation du renouvellement osseux est un facteur indépendant de risque de fractures.

Traitement de l'ostéoporose chez l'homme, dans le but d'augmenter la densité minérale osseuse : Dans un essai clinique de 2 ans dans le traitement de l'ostéoporose chez l'homme, ACTONEL à la dose de 35 mg 1 fois par semaine a réduit le N-télopeptide du collagène sous forme liée (NTX) dans l'urine (un marqueur de la résorption osseuse) et la phosphatase alcaline osseuse (PAL-O) sérique (un marqueur de l'ostéof ormation) d'environ 40 % et 30 % respectivement par rapport à leur valeur initiale, en 12 mois. Les marqueurs de renouvellement osseux ont tous montré une diminution statistiquement significative du renouvellement osseux par rapport à la valeur initiale et comparativement au placebo pour toutes les mesures effectuées au cours de l'étude. Les diminutions du renouvellement osseux étaient observées dans les 3 mois suivant l'instauration du traitement et maintenues tout au long de l'étude sur 2 ans.

Veillez consulter la monographie pour le « mode d'action et pharmacologie clinique ».

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

ACTONEL se présente sous forme de comprimés pelliculés ovales de couleur jaune dosés à 5 mg (traitement quotidien de l'ostéoporose) et portant les mentions « RSN » d'un côté et « 5 mg » de l'autre ainsi que sous forme de comprimés pelliculés ovales de couleur orange dosés à 35 mg (traitement hebdomadaire de l'ostéoporose) et portant les mentions « RSN » d'un côté et « 35 mg » de l'autre. ACTONEL dosé à 5 mg est disponible en boîtes de 28 comprimés sous plaquettes alvéolées. ACTONEL dosé à 35 mg est disponible en boîtes de 4 comprimés sous plaquette alvéolée.

ACTONEL PLUS CALCIUM est présenté en cure mensuelle de traitement (28 jours). Chaque boîte contient 4 plaquettes thermoformées de traitement hebdomadaire. Chaque plaquette contient :

- Un comprimé de risédronate : comprimés pelliculés, ovales de couleur orange clair portant la mention « RSN » sur un côté et « 35 mg » sur l'autre.
- Six comprimés de calcium : comprimés pelliculés, ovales de couleur bleue, portant la mention « NE 2 » gravée sur les deux côtés.

Ingédients médicamenteux : Chaque comprimé pelliculé ACTONEL pour administration orale renferme l'équivalent de 5 mg, 30 mg ou de 35 mg de risédronate sodique anhydre sous la forme héli-pentahydratée avec une petite quantité de forme monohydratée. Chaque comprimé de calcium contient 500 mg de calcium élémentaire sous forme de 1 250 mg de carbonate de calcium.

Ingédients non médicamenteux : ACTONEL : Crospovidone, hypromellose, hydroxypropyl cellulose, lactose monohydrate, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, dioxyde de silicium et dioxyde de titane. Le comprimé dosé à 5 mg contient également de l'oxyde de fer jaune. Le comprimé dosé à 35 mg contient également de l'oxyde de fer jaune et rouge.

Calcium : Hypromellose, hydroxypropyl cellulose, carmin d'indigo, stéarate de magnésium, polyéthylène glycol, polysorbate, amidon prégélatinisé, carboxyméthylamidon sodique et dioxyde de titane.

Monographie du produit fournie sur demande : 1 800 565-0814.

Références : 1. Monographie d'ACTONEL. La Compagnie Pharmaceutique Procter & Gamble Canada, Inc., Toronto, 7 décembre 2006. 2. Monographie d'ACTONEL PLUS CALCIUM. La Compagnie Pharmaceutique Procter & Gamble Canada, Inc., Toronto, 18 septembre 2006.

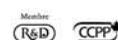
P&G
Compagnie Pharmaceutique

Fabriqué et distribué par :
La Compagnie Pharmaceutique Procter & Gamble
Canada, Inc.
Toronto (Ontario) M5W 1C5

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



M77004-AEX7
CDN.RIS.07.02.02F



S'émerveiller. En santé.

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



Vers un monde en meilleure santé^{MC}

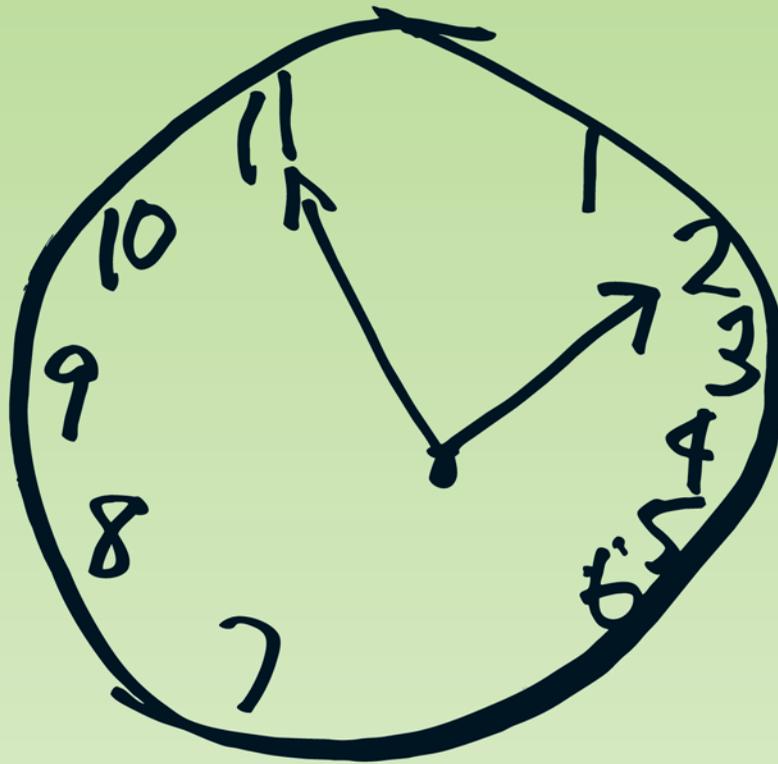
www.pfizer.ca

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



Les compagnies de recherche
pharmaceutique du Canada

^{MC} Pfizer Inc., utilisée sous licence.



REMINYL ER
Une fois par jour

Il est temps de porter un autre regard sur **REMINYL***.

**REMINYL est disponible en formulation unique quotidienne : REMINYL ER.†
Pensez à REMINYL ER pour le traitement initial de la MA.**

REMINYL et **REMINYL ER** (bromhydrate de galantamine) sont indiqués pour le traitement symptomatique des patients atteints de démence de type Alzheimer en phase légère à modérée. REMINYL ER n'a pas fait l'objet d'essais cliniques contrôlés de plus de 6 mois.

Les effets secondaires les plus communs (p/r au placebo) observés avec REMINYL ER au cours d'une étude clinique étaient : nausée (17 % p/r à 5 %), étourdissements (10 % p/r à 4 %), blessures (8 % p/r à 6 %) et céphalées (8 % p/r à 6 %). Les patients ayant connu des événements indésirables ont signalé que la plupart de ces événements se produisaient durant la phase à doses croissantes.

Rien ne permet de supposer que la galantamine modifie l'évolution du processus démentiel sous-jacent.

† Il n'existe pas de données à l'appui d'une indication pour les cas de démence vasculaire (DV) ou les cas de maladie d'Alzheimer (MA) associée à une maladie cérébrovasculaire (MA + MCV).

Chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique modérée (score Child-Pugh de 7 à 9), la modélisation pharmacocinétique indique que l'on devrait amorcer le traitement par les comprimés REMINYL à raison de 4 mg une fois par jour, pendant au moins une semaine. Ensuite, on devrait augmenter la posologie à 4 mg deux fois par jour pendant au moins quatre semaines. Dans le cas des capsules à libération prolongée REMINYL ER, d'après la modélisation pharmacocinétique, il faudrait instaurer le traitement à raison de 8 mg tous les deux jours, le matin, de préférence avec un repas, pendant au moins une semaine. Ensuite, on devrait augmenter la posologie à 8 mg une fois par jour pendant au moins quatre semaines. Chez ces patients, la dose quotidienne totale ne devrait pas dépasser 16 mg. L'utilisation de REMINYL ou de REMINYL ER chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh de 10 à 15) n'est pas recommandée.

La prudence est nécessaire lors de l'augmentation de la posologie chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale (clairance de la créatinine de 9 à 60 ml/min); de plus la dose d'entretien ne devrait généralement pas dépasser 16 mg par jour. L'utilisation de REMINYL et de REMINYL ER n'est pas recommandée chez les patients qui présentent une clairance de la créatinine inférieure à 9 ml/min.

On peut envisager une diminution des doses chez les patients qui reçoivent de puissants inhibiteurs du CYP2D6 ou du CYP3A4.

REFERENCE: 1. Monographie de REMINYL* (bromhydrate de galantamine en comprimés) et de REMINYL* ER (bromhydrate de galantamine en capsules à libération prolongée), JANSSEN-ORTHO Inc., 29 septembre 2005.

© 2005 JANSSEN-ORTHO Inc.

* Tous droits afférents à une marque de commerce sont utilisés en vertu d'une licence

ROJA053700F

JANSSEN-ORTHO Inc.
19 Green Belt Drive, Toronto
Ontario, Canada M3C 1L9



HBr de galantamine
Reminyl* ER
une fois par jour

La monographie de REMINYL comprend maintenant des données concernant les cas de MA associée à une maladie cérébrovasculaire et les cas de démence vasculaire†.

Reminyl*
Comprimés de bromhydrate de galantamine