Le Patient Vol1#5-final555 14/01/2008 7:50 PM Page 1

LE PATIENT

LE SEUL MAGAZINE DU MÉDECIN ET DU PHARMACIEN

DOSSIER SPÉCIAL :
LA DOULEUR

POINT DE VUE
L'OPINION PHARMACEUTIQUE

RENCONTRE
DOCTEUR MICHEL BUREAU
DIRECTEUR GÉNÉRAL DES SERVICES DE SANTÉ
ET DE LA MÉDECINE UNIVERSITAIRE

Vol 1 no 5 Décembre 2007 Société canadienne des postes. Envoi de publications canadiennes. Contrat de vente n° 40011180.

Vos patients n'aiment pas le goût de leur médicament liquide ? **SAVEURx+** améliore le goût des médicaments, en facilite la prise et assure ainsi une meilleure fidélité au traitement.

Les pharmaciens du réseau
Jean Coutu

SAVEURx+™
par/by FLAVORx

Certains produits masquent la douleur musculaire.

Traumeel[MD] traite la cause en profondeur.

Offert en pommade et en gel inodores, Traumeel est un produit naturel qui convient à toute la famille. Éprouvé scientifiquement, il agit directement à la source des douleurs musculaires, maux de dos et blessures sportives ou a répétition, afin d'accélérer le processus de guérison. Tirez un trait sur la douleur.

Pour de plus amples informations, contactez nous.

www.heel.ca • 1-888-879-4335

Vendu dans 50 pays depuis plus de 70 ans

Une autre innovation de -Heel

Le Patient Vol1#5-final555 14/01/2008 7:51 PM Page 3

Éditeur
Ronald Lapierre

Directrice de la publication
Dominique Raymond

Comité aviseur
Dr François Lamoureux, président
Dr François Pierre Gladu
Diane Lamarre, pharmacienne
Pierre Lessard, pharmacien

Collaborateurs
François Lamoureux, M.D, M.Sc
Diane Lamarre, B. pharm. M. Sc.
Bernard Bissonnette, M.D. F.R.C.P.
Serge Marchand, Ph. D.
Andrée Néron, B. pharm, D.P.H.
Dr Patrick Vinay

Journalistes / Chroniqueurs
Marie-Pierre Gazaille
Marie-Claude Roy
Nicole Barrette Ryan

Correction-révision
Anik Messier

Direction artistique, infographie et impression
Le Groupe Communimédia inc.
Tél. : (450) 665-3660
communimedia@videotron.ca

Développement des affaires
Normand Desjardins, vice-président

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

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
Lapierremarketing@qc.aira.com

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

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

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

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

Dépôt légal :
Bibliothèque du Québec
Bibliothèque du Canada

Convention de la poste-publication No 40011180

SOMMAIRE

4 POINT DE VUE
L'opinion pharmaceutique

6 LES AVANCÉES MÉDICO-PHARMACOLOGIQUES

8 RENCONTRE AU SOMMET
Docteur Michel Bureau, directeur général des services de santé et de la médecine universitaire au ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec.

16 DOCTEUR, J'AI MAL !

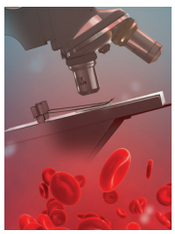
22 LA FIBROMYALGIE

30 PHARMACOTHÉRAPIE DE LA DOULEUR
Mal dans sa peau

36 NEUROPHYSIOLOGIE DU DÉVELOPPEMENT ET DU TRAITEMENT DE LA DOULEUR

40 CAVE OU CELLIER?
Où loger ses vins?

44 LA ROUTE RELAXANTE DES PLUS BEAUX SPAS DU MONDE



Pensons environnement!
Le Patient maintenant disponible sur internet

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

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

Le Patient Vol1#5-final555 14/01/2008 7:51 PM Page 4

Diane Lamarre,
pharmacienne
B.Pharm., M.Sc.,
Professeure agrégée
de clinique,
Faculté de Pharmacie,
Université de Montréal

L'OPINION PHARMACEUTIQUE

L'OPINION PHARMACEUTIQUE COMME ACTE NÉGOCIÉ

C'est en 1978 que l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires (AQPP) négociait la première entente avec le ministère de la Santé et des Services sociaux pour la reconnaissance de cet acte professionnel. À l'époque, le Québec était un pionnier dans la promotion du rôle professionnel du pharmacien. Plusieurs années plus tard, les pays européens et plusieurs autres provinces canadiennes ont travaillé sur des projets similaires. La France a développé un concept d'opinion pharmaceutique il y a environ 5 ans seulement. Toutefois, au cours des dernières années, l'Australie, l'Angleterre et plus récemment au Canada, l'Alberta ont développé des programmes encore plus innovateurs pour supporter et favoriser l'exécution d'activités professionnelles par les pharmaciens. Au Québec, les pharmaciens n'ont encore que cinq actes reconnus pour fin de remboursement, et seulement cinq : exécuter une ordonnance, refuser une ordonnance, émettre une opinion pharmaceutique, prescrire la contraception orale d'urgence et, tout récemment, émettre un profil médicamenteux en situation d'urgence.

L'OPINION PHARMACEUTIQUE RECONNUE COMME ACTIVITÉ RÉSERVÉE

Depuis la Loi 90, l'opinion pharmaceutique a pris un sens plus complet. Parmi les six activités réservées au pharmacien par cette loi, on retrouve : « émettre une opinion pharmaceutique » et « surveiller la thérapie médicamenteuse ». L'opinion pharmaceutique a donc un sens beaucoup plus large que l'entente négociée il y a 30 ans par les pharmaciens propriétaires. Le législateur a reconnu l'opinion dans tous les secteurs d'exercice de la pharmacie. Du coup, les avis ou notes au dossier rédigés depuis tant d'années par les pharmaciens d'établissement de santé sont considérés comme des opinions pharmaceutiques. Les recommandations formulées au téléphone plusieurs fois par jour dans un esprit de solide collaboration entre médecins et pharmaciens sont aussi des formes d'opinions pharmaceutiques. Mais toutes ces interventions-opinions ne sont pas comptabilisées ni reconnues de façon spécifique.

Un second impact de l'intégration de l'opinion dans la Loi 90 réside dans le fait que l'on reconnaît ainsi la spécificité de la formation du pharmacien. Alors qu'un programme de baccalauréat normal comporte en général 90 crédits, les étudiants en pharmacie du Québec totalisent, depuis 1995, environ 140 crédits de formation universitaire spécifiquement sur le médicament et sur la complexité de son usage par les patients. Ils devront bientôt compléter un programme de doctorat professionnel comportant encore un plus grand nombre de crédits.

Un troisième impact de l'introduction de cet acte dans la loi est que le pharmacien peut être considéré responsable en cas d'omission d'intervention. Puisque la loi prévoit que le pharmacien doit surveiller la thérapie et émette une opinion lorsque requis, le défaut de se conformer à la loi peut lui être reproché.

« Au Québec, les pharmaciens n'ont encore que cinq actes reconnus pour fin de remboursement, et seulement cinq : exécuter une ordonnance, refuser une ordonnance, émettre une opinion pharmaceutique, prescrire la contraception orale d'urgence et, tout récemment, émettre un profil médicamenteux en situation d'urgence. »

Le Patient Vol1#5-final555 14/01/2008 7:51 PM Page 5

L'OPINION MIEUX COMPRISE

On note une évolution positive dans la perception des opinions pharmaceutiques, tant par les médecins que par les pharmaciens. Les médecins accueillent particulièrement bien les opinions qui permettent d'identifier la non-observance des patients à leur médicament. Depuis 1992, seuls les médicaments pour contrôler l'hypertension pouvaient faire l'objet d'une opinion sur l'observance acceptée par le Ministère et donc rémunérée. En avril 2007, on a ajouté d'autres maladies chroniques comme l'asthme, le diabète de type II, les dyslipidémies, l'épilepsie, toutes les maladies cardiaques, la tuberculose, les médicaments du VIH et les psychotropes.

Pour certains médecins, la réception d'une opinion est encore perçue comme le signalement d'une erreur, ce qui est incorrect et malheureux. L'opinion n'est pas émise pour indiquer une erreur mais plutôt pour donner une information qui servira d'alerte au médecin. Très souvent, la situation a été réglée par une communication téléphonique. D'ailleurs la plupart du temps les pharmaciens ne se donnent pas la peine de rédiger un document écrit. Ce qui fait que le nombre de collaborations réalisées dans une journée entre médecins et pharmaciens est nettement sous-estimé puisque non documenté.

Pour les pharmaciens, la rédaction d'une opinion pharmaceutique n'est pas facile. Il faut s'arrêter, parfois chercher des références spécifiques à l'intervention. Il faut prendre le temps de rédiger un document écrit qui, généralement, a la présentation d'une note SOAP (éléments Subjectifs, Objectifs, Analyse pharmacothérapeutique et Plan d'action ou recommandation). Il faut trouver l'adresse du médecin et poster le tout.

Au cours des dernières années, environ 50 000 opinions et 60 000 refus ont en moyenne été réclamés par année à la RAMQ par les pharmaciens. C'est à la fois beaucoup et bien peu si on considère qu'il y a environ 5000 pharmaciens qui peuvent en rédiger. Selon l'entente (pharmaciens propriétaires et salariés), cela fait une moyenne de 10 opinions et 12 refus réclamés par année par pharmacien. À titre d'exemple, il y a eu, en 2005, 6333 opinions portant sur l'apparition d'un effet indésirable en cours de traitement et 4500 refus pour allergie antérieure. Un ami médecin avec qui je parlais de ces refus pour allergie m'a répondu fort judicieusement qu'il devait y avoir la moitié de ces allergies qui n'étaient pas de « vraies allergies » et il avait fort probablement raison. Mais même en assumant cette estimation, on doit reconnaître que 2250 personnes du Québec ont été protégées contre une réaction allergique grâce au travail des pharmaciens. Compte-tenu des conséquences sur la santé des patients et sur le système de santé, cette information demeure intéressante.

L'OPINION PHARMACEUTIQUE AMÉLIORÉE

La grande majorité des opinions et des refus ont rendu service aux patients et aux médecins. Plusieurs fois, les pharmaciens ont été remerciés pour leurs interventions. On a aussi quelquefois reproché à certaines opinions de manquer de pertinence. C'est possible et bien dommage, mais cela demeure aussi très marginal. Lorsque le pharmacien aura accès aux données biologiques du patient et que le médecin aura accès aux interactions médicamenteuses potentielles dans le cadre du Dossier-santé, on peut anticiper l'amélioration de la qualité et de la sécurité de la thérapie médicamenteuse. Est-ce que les médecins et les pharmaciens se parleront moins? Est-ce que l'on cessera d'avoir besoin de l'opinion pharmaceutique? J'en doute fort, car leur besoin de communiquer concernera des aspects encore plus précis de ce médicament qui n'en finit plus de soigner et de prévenir des maladies mortelles, mais aussi de comporter des dangers et d'être banalisé dans les risques qu'il comporte. Les échanges médecins-pharmaciens intégreront mieux toute la complexité d'un usage optimal de la thérapie médicamenteuse dans sa globalité en incluant les médicaments en vente libre et les produits de santé naturels, et ce, au grand bénéfice de leurs patients communs.

Que ce soit pour signaler une toux persistante avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) chez un patient qui n'a un rendez-vous prévu que dans 6 mois, ou une infection urinaire qui persiste chez un patient qui a utilisé un supplément de calcium ou de zinc en vente libre avec son ordonnance de ciprofloxacine ou encore le risque d'un médicament contre-indiqué durant la grossesse alors que le premier rendez-vous médical est prévu dans 8 semaines, l'opinion et le refus ont une utilité dans notre système de santé. Ils sont avant tout un moyen d'initier une vigilance particulière pour mieux protéger nos patients. Le pharmacien qui émet une opinion s'expose parfois à se faire contester. Il lui serait certainement plus facile de « laisser passer ». C'est parce qu'il participe activement à la prise en charge et au suivi du patient et qu'il se sent responsable de sa protection qu'il prend le temps d'intervenir. Souvent, ce contact avec le médecin permet qu'ensemble, médecin et pharmacien trouvent une solution qui améliore encore davantage le traitement de leur patient.

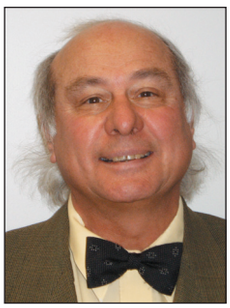
L'OPINION, UN INSTRUMENT DE COLLABORATION MÉDECIN-PHARMACIEN

Si l'ordonnance est le moyen de communication privilégié du médecin avec le pharmacien, l'appel téléphonique et l'opinion demeurent actuellement les moyens à la disposition du pharmacien pour partager ses préoccupations sur une thérapie médicamenteuse. D'autres technologies de communication nous serviront peut-être mieux dans l'avenir, mais les médecins et les pharmaciens sont destinés à poursuivre leur collaboration pour leurs patients. ■

« Pour certains médecins, la réception d'une opinion est encore perçue comme le signalement d'une erreur, ce qui est incorrect et malheureux. L'opinion n'est pas émise pour indiquer une erreur mais plutôt pour donner une information qui servira d'alerte au médecin. »

« La grande majorité des opinions et des refus ont rendu service aux patients et aux médecins. Plusieurs fois, les pharmaciens ont été remerciés pour leurs interventions. »

Le Patient Vol1#5-final555 14/01/2008 7:51 PM Page 6



François Lamoureux,
M.D., M. Sc.

LES AVANCÉES MÉDICO-PHARMACOLOGIQUES

L'HOMO OUTILICUS, L'HOMME DU 21e SIÈCLE

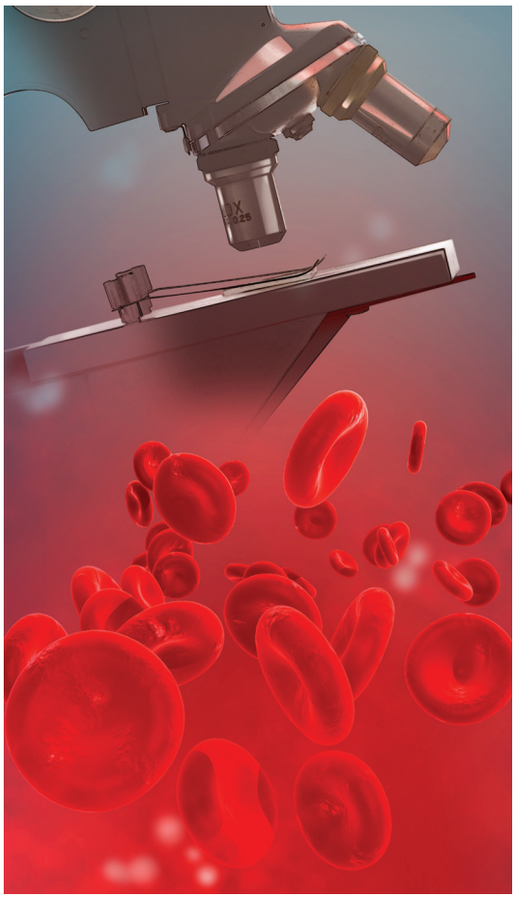
Depuis son apparition sur Terre, l'*Homo faber* a toujours fabriqué des outils, que ce soit au début, par façonnement grossier d'une simple pierre en couteau de silex, ou, au fil des siècles, en des outils beaucoup plus sophistiqués, tels le bélier mécanique ou le bras robotisé spatial.

L'Homme du 21e siècle continuera à maîtriser son environnement, mais cette fois grâce aux nanotechnologies, la technologie phare du 21e siècle. Il s'apprête à modifier la matière au cœur même de sa structure : la molécule, voire l'atome.

« Grâce aux nanotechnologies, la technologie phare du XXIe siècle, l'Homme s'apprête à modifier la matière au cœur même de sa stucture : la molécule, voire l'atome. »

L'Homo outilicus se réalise dans toute sa splendeur. La médecine sera l'un des domaines les plus influencés par cette incroyable avancée. On pourra, grâce à des sondes nanométriques, pénétrer sans douleur et sans effraction le corps humain et se rendre à l'intérieur même de la cellule pour en visualiser, étudier, modifier ou réparer la plupart de ses composantes. On entre dans l'infiniment petit. On se réfère au nanomètre, c'est-à-dire au millionième de millimètre, ou, exprimé différemment, à la 10-9m. Par exemple, un globule rouge mesure environ 800 nanomètres. En médecine nucléaire, lors des études de ventilation pour la recherche d'embolies pulmonaires chez l'humain, on utilise déjà la nanotechnologie avec des molécules de technegas d'à peine de 80 nanomètres.

Cette incroyable avancée au-delà de la miniaturisation nous permet d'anticiper la construction d'instruments moléculaires pour inventorier le monde cellulaire de l'être humain. On parle déjà de laboratoires sur puce qui peuvent nous permettre, par exemple, de marquer des molécules ou d'analyser

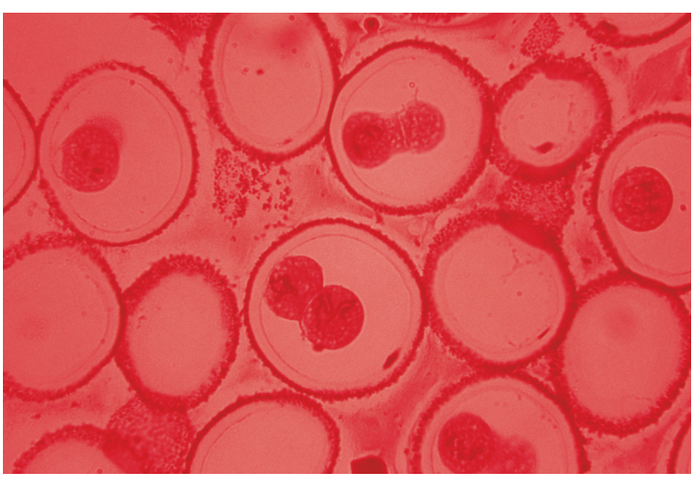


au niveau cellulaire une séquence d'ADN, ou encore de la construction de nanorobots qui pourront aller dépister et déloger les intrus nocifs à l'intérieur même de la cellule envahie. Ces mêmes nanorobots, de l'ordre du nanomètre, pourront également réparer les cellules lésées par des nanovirus ou de nanomolécules toxiques.

« Le traitement des maladies sera ciblé, la médecine se pratiquera dans un nanomonde. »

Le traitement des maladies sera ciblé, la médecine se pratiquera dans un nanomonde. Les effets collatéraux nocifs ou secondaires des médicaments ou des interventions chirurgicales auront presque totalement disparu. Grâce à la nanotechnologie, on a réussi à fabriquer des transistors de l'ordre de 90 nanomètres, ou encore à emmagasiner des centaines de gigabits de données sur des supports de plus en plus immensément petits.

On peut maintenant envisager la conception de cellules sur le modèle de celles de l'être vivant et ainsi induire la production et la reproduction de cellules spécialisées comme pour la peau chez les grands brûlés. Des cellules neurologiques chez les



Le Patient Vol1#5-final555 14/01/2008 7:51 PM Page 7

patients souffrant de section de la moelle épinière ou encore de cellules du myocarde suite à un infarctus.

Le monde industriel considère déjà la nanotechnologie comme la technologie phare du 21e siècle. Des sommes considérables y sont déjà investies, mais c'est dans le monde de la médecine que l'on croit que les impacts seront les plus déterminants pour l'Homme.

L'être humain s'est distingué des autres êtres vivants au cours de son périple existentiel par sa fixation probablement génétique de constructeur d'outils, soit pour se protéger, pour assurer sa survie ou pour améliorer son état physique. L'Homo outilicus est vraiment un géant du monde de l'infiniment petit, d'ailleurs le mot nanotechnologie tire en partie son origine du mot grec *nanos* qui signifie nain, tout petit. ■

LE LYRICA, UNE AVANCÉE, MAIS SURTOUT ENFIN UNE AIDE À CERTAINS PATIENTS SOUFFRANT DE DOULEUR NEUROPATHIQUE TANT D'ORIGINE PÉRIPHÉRIQUE QUE CENTRALE.

La douleur, plus qu'un inconfort, est pour de nombreux patients une situation débilitante et même pour plusieurs une source d'invalidité fonctionnelle. Plusieurs patients demeurent incompris et certains devaient souffrir, jusqu'à récemment, sans grand espoir de soulagement.

La douleur neuropathique que l'on retrouve chez le diabétique, chez les patients souffrant de névralgie postzostérienne ou encore de fibromyalgie est l'un des exemples les plus fréquents et les plus éloquents. Douleurs lancinantes et soudaines en coup de poignard ou sous forme de sensation de brûlure, de picotement intolérable ou de choc électrique ne sont que les manifestations les plus fréquentes rapportées par les patients. On reconnaît enfin que ces patients peuvent souffrir d'une réelle douleur neuropathique résultant d'une atteinte ou d'un dysfontionnement du système nerveux. Ces patients souffrent réellement et peuvent maintenant être grandement soulagés.

En effet, une nouvelle molécule, la prégabaline, commercialisée sous le nom de Lyrica s'attaque ingénieusement à la source du processus douloureux chez ces patients. La molécule prégabaline, une fois absorbée par le patient, se lie avec une grande affinité à la protéine alpha2-delta des tissus cérébraux et procure une activité analgésique. Comme cette molécule se lie également à des canaux voltages-dépendants cérébraux, on obtient également une activité anxiolytique et même antiépileptique. En effet, le Lyrica s'attaque au paradigme de la douleur en prenant en compte la problématique chez ces patients de trouver facilement

le sommeil, de rester endormis et qui souvent, développent des manifestations d'anxiété et même de dépression.

Toutes ces manifestations, dans une situation de douleur chronique, peuvent même s'exacerber les unes les autres et aboutir, en plus de la souffrance, à un important handicap fonctionnel.

On ne traite plus les symptômes périphériques mais on agit à l'origine du processus douloureux au niveau du système central.

La mise en marché de cette merveilleuse molécule de prégabaline, commercialisée sous le nom de Lyrica par la compagnie Pfizer, a été autorisée en Europe et aux États-Unis dès 2004 comme traitement de la douleur neuropathique et comme traitement adjuvant de l'épilepsie. En 2005, elle a également été approuvée aux États-Unis (mais pas encore au Canada) pour le traitement de la fibromyalgie.

Au Canada, depuis août 2005, Santé Canada a approuvé l'usage du Lyrica pour le traitement de la douleur neuropathique associée à la neuropathie diabétique périphérique et à la neuralgie postherpétique. Depuis novembre 2007, le Lyrica a reçu une autorisation avec conditions pour le traitement de la douleur neuropathique centrale. Il est actuellement le seul médicament à couvrir toutes les causes de douleur neuropathique centrale.

La douleur passagère est souvent une alarme protectrice de l'organisme à une agression à son intégrité. Malheureusement, souvent aussi à l'état chronique, la douleur est un calvaire continuel pour de nombreux patients. Les médecins et pharmaciens d'aujourd'hui ont maintenant une meilleure compréhension de l'effet débilitant de la douleur et sont à même de proposer de nouvelles avenues de soulagement réel pour de nombreux patients.

Cette nouvelle molécule, la prégabaline, en est un magnifique exemple et un apport considérable au soulagement du patient souffrant. ■

« La molécule prégabaline, une fois absorbée par le patient, se lie avec une grande affinité à la protéine alpha2-delta des tissus cérébraux et procure une activité analgésique. »

« Il est actuellement le seul médicament à couvrir toutes les causes de douleur neuropathique centrale. »

Le Patient Vol1#5-final555 14/01/2008 7:51 PM Page 8

RENCONTRE AU SOMMET

Propos recueillis par Marie-Claude Roy

LE DOCTEUR MICHEL BUREAU EST PROFESSEUR, CHERCHEUR, CLINICIEN, PNEUMOLOGUE, PÉDIATRE, EX-PRÉSIDENT DU FONDS DE RECHERCHE EN SANTÉ DU QUÉBEC ET EX-DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE SHERBROOKE. IL EST PRÉSENTEMENT LE DIRECTEUR GÉNÉRAL DES SERVICES DE SANTÉ ET DE LA MÉDECINE UNIVERSITAIRE AU MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX DU QUÉBEC DEPUIS 2003. IL A LA RESPONSABILITÉ DE METTRE EN ŒUVRE LES GRANDES POLITIQUES DE LA SANTÉ PHYSIQUE ET DE LA SANTÉ MENTALE. IL SEMBLE QUE LE MONDE DE LA SANTÉ N'AIT JAMAIS EU UN INTERLOCUTEUR ET UN ACTEUR AUSSI BIEN INFORMÉ QUE LUI SUR LA SITUATION ET LES ENJEUX EN COURS AU QUÉBEC DANS LE DOMAINE DE LA SANTÉ.

DOCTEUR MICHEL BUREAU, DIRECTEUR GÉNÉRAL DES SERVICES DE SANTÉ ET DE LA MÉDECINE UNIVERSITAIRE AU MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX DU QUÉBEC.

Monsieur Bureau, le gouvernement actuel parle de la nécessité d'une réévaluation des orientations au sein des différents ministères. Quelles sont les grandes priorités au sein du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec ?

Lorsque le ministre de la Santé et des Services sociaux du Québec, Philippe Couillard, est arrivé en poste, il a placé les besoins de la population au centre des changements. Il a confié à chacun des acteurs une population à desservir et il a rendu ces acteurs imputables des services requis. Il a créé 95 réseaux locaux de santé et de services sociaux (RLS), chacun responsable de sa population. Tout notre travail d'organisation des services de santé découle de cette base. Les 95 RLS résultent de la fusion des CLSC, des hôpitaux locaux et des centres d'hébergement de soins de longue durée. Chaque centre est responsable d'une population variant de 15 000 personnes en Gaspésie à 350 000 personnes à Laval. Le RLS doit connaître ses besoins et offrir les services appropriés. Cela signifie également que chaque région doit décider des médecins et des équipements dont elle a besoin. Chaque région doit conclure des ententes avec les Groupes de médecins de famille. Ainsi, le MSSS est en train de basculer l'autorité et les moyens de donner les services à celui qui en est responsable.

Auparavant, plusieurs éléments se décidaient au ministère de la Santé et des Services sociaux. À présent, ce sont aux Centres de santé et de services sociaux de décider de leurs besoins selon leur population. Même chose avec les Agences de la santé et des services sociaux. Ceci a été démarré il y a trois ans par l'allocation progressive du budget sur la base de populations à desservir. C'est une grande réforme dont nous commençons à percevoir les retombées. Par exemple, l'accès à la radio-oncologie. Déjà, le temps d'attente pour ce service se situait entre huit et

Le Patient Vol1#5-final555 14/01/2008 7:51 PM Page 9

douze semaines. À présent, 95 % des gens qui ont besoin de radiothérapie obtiennent ce service en moins de quatre semaines. Cette amélioration s'est effectuée par une meilleure organisation et en ajoutant de nouvelles ressources. De la même façon, pour les chirurgies cardiaques, il n'y a pratiquement plus d'attente. Tous les services de santé seront visés l'un après l'autre : accès au médecin généraliste ou spécialiste, accès aux services diagnostiques et thérapeutiques, même si nous commençons par la chirurgie. En somme, nous désirons que les gens soient traités dans les meilleurs délais. Ils doivent avoir accès à des soins de santé dans des délais raisonnables.

Nous savons que vous êtes l'initiateur du principe des RUIS (réseaux universitaires intégrés de soins). En quoi consiste cette approche et comment cela peut améliorer l'accessibilité aux soins et assurer leur qualité pour l'ensemble des citoyens du Québec ?

En juin 2003, nous avons demandé aux quatre facultés de médecine et à leurs hôpitaux universitaires de se joindre et de prendre en charge un segment de la population et d'en être responsables. Bien sûr, nous devons leur donner les moyens pour le faire. Prenons l'exemple du RUIS de Montréal. Il est responsable de trois millions de personnes. Nous lui avons demandé de connaître les besoins de cette population et d'y répondre. Nous avons dit : *Étant donné que vous avez une faculté de médecine, faites en sorte qu'il y ait suffisamment d'effectifs pour desservir cette population. C'est-à-dire médecins, pharmaciens, infirmières, dentistes, etc.* Par conséquent, le RUIS de Montréal conçoit, si je puis dire, les professionnels de la santé pour sa population. De plus, le RUIS est la voie de garantie d'accès de tous aux soins très spécialisés lorsque certaines personnes, en région, ont besoin de services qu'elles ne peuvent recevoir dans leur localité. Le RUIS de Montréal accueille ces mêmes personnes par des corridors de services garantis. Les hôpitaux universitaires du réseau de ce RUIS se partagent les spécialités et les corridors de services pour ces trois millions de personnes. Par exemple, l'hémato-oncologie, la radio-oncologie, certains examens spécifiques, etc. Présentement, nous sommes en train de consacrer des corridors de services garantis, et ce, des soins primaires aux soins tertiaires. Pour l'accès aux services médicaux, le RUIS est une organisation extraordinaire.

Au cours des quatre dernières années, l'accessibilité aux soins de base et aux soins spécialisés s'est-elle améliorée ?

Des progrès importants ont été accomplis. Le projet de loi 33 a confié aux Centres de santé et de services sociaux l'obligation d'offrir un service personnalisé d'accès aux services. Si un patient est en attente de façon indue, c'est au CSSS de le reconnaître et de corriger le problème. De plus, si certains patients ne peuvent subir une opération chirurgicale dans leur localité, ils doivent recevoir l'offre d'être traités ailleurs dans les délais requis. Ces mécanismes sont présentement en place et on observe déjà une très nette réduction de temps pour les patients en attente de chirurgie. Cela dit, il y a encore des patients qui attendent plus de six mois pour une chirurgie élective. Actuellement, avec la Fédération des médecins spécialistes, notamment les anesthésistes, nous avons commencé un blitz de production chirurgicale. Bientôt, le tandem FMSQ/MSSS fera une analyse sur place de chaque bloc opératoire pour s'assurer du fonctionnement optimal du bloc. La FMSQ s'occupera de ses médecins et le MSSS des ressources du réseau pour ce rendement optimal de l'organisation du bloc de chirurgie. Par exemple, comment éviter qu'une opération chirurgicale soit annulée; comment éviter qu'il y ait des manques dans les listes opératoires. Nous irons constater comment nous pouvons améliorer le système. Si nous augmentons de 5 % les services des blocs opératoires, ce sera une bonne amélioration. Et il n'y aura plus de listes de patients qui vont attendre plus de six mois pour subir une opération chirurgicale. Les résultats de ces mesures que nous entreprendrons bientôt vont donner des résultats assez rapidement.

À la lumière de la meilleure performance des autres provinces canadiennes, devrait-on répartir les activités médicales prioritaires (AMP) sur l'ensemble des omnipraticiens de manière à permettre aux 3000 médecins de famille, de moins de 15 ans de pratique, de prendre en charge les quelque deux millions de citoyens qui n'ont pas de suivi ?

C'est déjà une réalité parce que de nombreux médecins de famille de plus de 20 ans de pratique font encore des services ciblés par les AMP sans y être obligés. C'est cela qu'il faut encourager après 20 ans de pratique. Grâce aux méthodes incitatives afin que les médecins prennent davantage de patients, nous avons de bons résultats.

« Auparavant, plusieurs éléments se décidaient au ministère de la Santé et des Services sociaux. À présent, ce sont aux Centres de santé et de services sociaux de décider de leurs besoins selon leur population. Même chose avec les Agences de la santé et des services sociaux. »

« Nous désirons que les gens soient traités dans les meilleurs délais. Ils doivent avoir accès à des soins de santé dans des délais raisonnables. »

Le Patient Vol1#5-final555 14/01/2008 7:51 PM Page 10

« Les médecins doivent se concentrer sur l'exercice de leur profession. Ils sont bien loin d'être des spécialistes de la pharmacologie. Ils doivent s'en tenir à la pratique médicale. »

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 de postes supplémentaires en hôpital ?

La meilleure contribution des infirmières dans le réseau est en révision intensive. La pratique infirmière doit devenir plus attractive et intéressante. Évidemment, les infirmières sont et seront en nombre limité. Les besoins vont dépasser les capacités de services qu'elles peuvent offrir dans le mode de travail actuel. Il faut donc qu'il y ait des ajustements dans le cadre de la profession d'infirmière. C'est-à-dire des ajustements non seulement dans leurs conditions de travail, mais aussi dans leurs responsabilités propres. Certaines de leurs tâches devraient être laissées à d'autres.

Il y a aussi des rôles et responsabilités qu'elles ne font pas et qu'elles devraient faire. Leur rôle est un pivot aux progrès dans l'organisation des soins. Ma foi dans le potentiel que les infirmières peuvent offrir dans l'organisation des soins va bien au-delà de ce qu'elles offrent actuellement.

Sachant que la pratique existe déjà de façon informelle, devrait-on permettre aux centres hospitaliers de négocier localement les incitatifs financiers pour la rétention du personnel infirmier, médical ou pharmacien ?

« Parfois la prudence thérapeutique nous conduit souvent à l'inefficacité. Il faut revoir certaines pratiques dont parfois l'obstacle au changement est le mode de rémunération des professionnels qui touchent une part de leurs revenus à renouveler les prescriptions. »

Je pense qu'il doit y avoir des conditions d'exercice favorables et attrayantes. Mais je serais très prudent dans les négociations d'incitatifs financiers qui sont trop variables d'un endroit à l'autre. Autrement, nous pourrions créer l'anarchie dans les conditions d'emploi d'un établissement à l'autre. On n'y gagnerait rien.

Le ministère de la Santé et des services sociaux négocie des ententes avec ses professionnels par le biais de syndicats bien établis. Tous les professionnels du gouvernement ont le droit à la libre association au syndicat de leur choix. Par exemple, plusieurs infirmières ont choisi un syndicat autre que la FIIQ. Pourquoi les médecins ne détiennent-ils pas ce droit ? Dans quelles circonstances pourrait-on le leur donner ?

La sagesse m'inspire de ne pas répondre à cette question. Les FMSQ et FMOQ prennent bien soin de leurs membres.

Étant donné que l'on interdit au médecin de faire le commerce des médicaments, pourquoi le pharmacien est-il autorisé à prescrire des médicaments sur ordonnance dont il fait le commerce ?

Les médecins doivent se concentrer sur l'exercice de leur profession. Ils sont bien loin d'être des spécialistes de la pharmacologie. Ils doivent s'en tenir à la pratique médicale.

Devant la progression des maladies chroniques et l'explosion des coûts reliés à l'assurance-médicament, devrait-on suggérer de prescrire et de servir certaines classes de médicaments (statines, anti-hypertenseurs, anti-acides, hormonothérapie de remplacement, contraceptifs...) pour des périodes de trois, six ou douze mois à la fois sans devoir revenir à la pharmacie ?

En effet, parfois la prudence thérapeutique nous conduit souvent à l'inefficacité. Il faut revoir certaines pratiques dont parfois l'obstacle au changement est le mode de rémunération des professionnels qui touchent une part de leurs revenus à renouveler les prescriptions. Il me semble que cela peut être traité efficacement sans perte de revenus pour les médecins.

L'application des PREM (plans régionaux des effectifs médicaux) est souvent une source d'irritation avec les associations médicales. S'agit-il d'une identité analogue au « *billing number* » de la Colombie Britannique pour gérer le déploiement des médecins sur le territoire québécois ?

Depuis 40 ans, on laisse les médecins s'installer là où ils veulent. La démonstration est faite comme quoi ça n'a pas fonctionné. C'est pour cela que les PREM existent. Il faut des plans régionaux des effectifs médicaux pour faire une meilleure distribution des médecins. Personne n'aurait besoin des PREM si les médecins, par choix libéral, se répartissaient fidèlement la distribution selon la population. Ce n'est pas le cas et le correctif devient nécessaire.

Le PREM me semble le minimum d'équité sociale pour l'accès aux médecins. De plus, il est un correctif à la distorsion créé par la rémunération mixte qui introduit un type « bar ouvert à revenu assuré » au médecin qui s'installe là même où il y a trop de médecins pour la population à desservir. ■

Le Patient Vol1#5-final555 14/01/2008 7:51 PM Page 11

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

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

sanofi pasteur
La division vaccins du Groupe sanofi-aventis.

sanofi aventis
L'essentiel c'est la santé.

Client: Sanofi-Aventis Brand: Sanofi Pasteur

L'ÉMERGENCE D'UN CHEF DE FILE DANS LE SECTEUR BIOPHARMACEUTIQUE AU QUÉBEC

À titre de plus important employeur dans le secteur biopharmaceutique au Québec et au Canada, nous plaçons la santé au cœur de nos activités.

GlaxoSmithKline tisse des liens de collaboration soutenue et de partenariat dynamique pour aider à améliorer la qualité de la vie au Québec, au Canada et dans le monde entier. Nous travaillons de concert avec les gouvernements, les établissements de recherche, les groupes de patients, les professionnels de la santé et les organismes communautaires pour fournir des solutions concrètes qui répondent aux besoins des patients en matière de soins de santé.

Ensemble, nous aidons les Canadiens et les Québécois à être plus actifs, à se sentir mieux et à vivre plus longtemps.

gsk GlaxoSmithKline

Prendre la tête grâce à l'innovation

Comme dans la plupart des pays du monde, le système de santé n'échappe pas ici aux pressions exercées sur la prestation des soins et l'augmentation des coûts. Malgré tout, on s'efforce de continuer de fournir à la population les soins de santé de qualité auxquels nous avons pour la plupart été habitués. Pour ce faire, le Québec doit travailler de concert avec l'industrie pharmaceutique de recherche-développement, car c'est un allié d'importance. D'ailleurs, elle a déjà développé un nombre appréciable de solutions de santé et ce, grâce à une meilleure gestion de la maladie et à un contrôle plus étroit des coûts.

GlaxoSmithKline (GSK) est l'un de ces partenaires importants au Québec. À titre de chef de file mondial parmi les entreprises biopharmaceutiques, GSK se consacre à découvrir et développer de nouveaux médicaments innovateurs, vaccins et produits de santé pour les Canadiens et les patients du monde entier. GSK est en mesure de travailler en étroite collaboration avec le corps médical, les patients et les gouvernements en vue d'offrir une approche intelligente en matière de soins de santé.

Une présence bien enracinée au Québec

GSK est solidement établie au Québec et dans le reste du Canada. L'annonce en 2007 d'investissements de 250 M $ dans ses installations québécoises a permis à GSK d'accroître son potentiel de recherche-développement au Québec.

GSK est aussi un joueur mondial clé dans l'industrie pharmaceutique en raison de son impressionnant savoir scientifique, de ses canaux de distribution très développés et de sa culture d'entreprise axée sur l'innovation et l'excellence. L'intégration des activités québécoises de GSK à celles de son réseau mondial fournit une large gamme d'opportunités pour les patients du Québec et les intervenants en santé, tout comme pour le milieu scientifique local et pour la recherche universitaire.

Ces opportunités permettent de solides échanges professionnels et scientifiques et la mise sur pied de programmes éducatifs pour les professionnels de la santé et les partenaires en recherche. Elles favorisent aussi les initiatives communautaires locales en faveur des patients et créent des possibilités d'emploi dans les laboratoires et les divers volets de l'entreprise.

L'engagement de GSK n'est pas passé inaperçu. Au Canada, l'entreprise s'est classée pour la sixième année d'affilée parmi les 50 meilleurs employeurs et figure au nombre des 15 entreprises qui investissent le plus en R-D, y ayant consacré plus de 176 M $ en 2006 seulement.

L'intégration des activités québécoises de GSK à celles de son réseau mondial fournit une large gamme d'opportunités pour les patients du Québec et les intervenants en santé.

De la recherche de pointe

GSK produit des médicaments clés dans cinq grands champs thérapeutiques – maladies respiratoires, diabète, maladies virales, maladies infectieuses et troubles du système nerveux central. Ses médicaments traitent le paludisme, le sida, le diabète, le cancer, la dépression et plusieurs autres maladies. La société est également un chef de file dans l'important secteur des vaccins et travaille actuellement au développement de nouveaux traitements contre le cancer.

GSK est le principal fabricant de vaccins contre la grippe au Canada. Ses vaccins contre la grippe saisonnière comptent pour 75 pour cent des stocks de vaccins antigrippaux du gouvernement canadien. La décision de GSK de faire de ses installations de Laval le centre de la recherche-développement nord-américain de l'entreprise, ajoutée aux investissements de 250 M $ dans ses activités québécoises en biopharmaceutique, ont contribué à faire de GSK le chef de file au Canada en matière de développement et de fabrication de vaccins antigrippaux. En retour, ces annonces ont attiré ici une équipe de plusieurs chercheurs de renommée mondiale. Cette concentration de talents ne profite pas qu'à GSK, mais crée une importante source d'expertise pour les gouvernements dans le monde qui planifient comment faire face aux menaces d'une pandémie.

GSK est le principal fabricant de vaccins contre la grippe au Canada.

Un engagement à plusieurs niveaux en santé publique

L'engagement de GSK dans la recherche et la gestion de la maladie se manifeste à l'échelle mondiale. GSK est la seule société pharmaceutique au monde à mener des travaux de recherche sur la prévention et le traitement des trois maladies déclarées prioritaires par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) : le VIH/sida, la malaria et la tubercolose. GSK fournit d'ailleurs à prix préférentiels des médicaments pour traiter ces maladies à plus de 100 pays parmi les plus pauvres du monde. GSK joue aussi un rôle de premier plan dans l'initiative mondiale contre la filariose lymphatique, une des maladies les plus défigurantes et invalidantes au monde. Ce programme de 20 ans, estimé à six milliards de dollars, a pour but d'éradiquer cette maladie.

Au Canada, GSK figure au nombre des entreprises les plus généreuses. Par le biais de la Fondation GlaxoSmithKline, l'entreprise verse chaque année plus de un pour cent de ses profits avant impôts à des œuvres de charité. Une grande partie des investissements communautaires de GSK est destinée à soutenir les soins palliatifs au Canada, la cause qu'ont choisie les employés de GSK en 1997. En reconnaissance de son engagement envers la communauté, GlaxoSmithKline a été désignée société généreuse par Imagine Canada.

PRIISME
Gestion optimale
des maladies chroniques

Au Québec, GlaxoSmithKline s'est engagée à améliorer la qualité de la vie par le biais de programmes de soins de santé novateurs. PRIISME[MC], le programme de prise en charge communautaire des maladies chroniques de GlaxoSmithKline, épaule les fournisseurs de soins de santé dans le soutien qu'ils apportent aux personnes qui souffrent d'asthme, de diabète ou d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC). Lancé au Québec en 1999, PRIISME[MC] compte aujourd'hui 60 projets régionaux partout au pays qui visent tous à répondre aux besoins des collectivités locales en matière de soins de santé.

Les contributions de PRIISME[MC] au système de santé sont mises à l'honneur dans deux publications québécoises sur la prise en charge des maladies chroniques : *Constats et perspectives sur le médicament au Québec* et *Les maladies chroniques* et *la modernisation du système de santé québécois.*

En collaboration avec le ministère de la Santé et des Services sociaux, GlaxoSmithKline a créé le Réseau québécois pour l'enseignement sur l'asthme. Le réseau compte maintenant près de 120 centres d'enseignement sur l'asthme et la maladie pulmonaire obstructive chronique qui ont accueilli à ce jour plus de 25 000 patients pour les aider à comprendre et à prendre en charge leur maladie.

GSK est la seule société pharmaceutique au monde à mener des travaux de recherche sur la prévention et le traitement des trois maladies déclarées prioritaires par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) : le VIH/sida, la malaria et la tuberculose.

En collaboration avec la société Shire BioChem, GlaxoSmithKline consacre depuis 10 ans plus d'un million de dollars par année à la recherche sur le VIH/sida et aux organismes connexes. Au Québec, la société appuie la campagne *Ça marche* contre le sida, la ligne info-traitement du Comité des personnes atteintes du VIH (CPAVIH) et le Centre d'action SIDA Montréal.

Nous savons d'expérience qu'un secteur vigoureux et dynamique des sciences de la vie génère des emplois, de la recherche et des investissements. En développant et en fabriquant des vaccins et des médicaments efficaces, nous améliorons la vie de nos patients. Voilà de bonnes nouvelles pour les patients, pour leurs proches et pour tout le Québec!

gsk GlaxoSmithKline

Chef de file canadien de l'immunisation

Pionnière dans le domaine des vaccins depuis 45 ans, GlaxoSmithKline (GSK) a été la première société pharmaceutique à concevoir des vaccins contre la rubéole (1969), la varicelle (1984), l'hépatite B (vaccin recombinant, 1986), l'hépatite A (1992), les hépatites A et B combinées (1996), ainsi que plusieurs autres vaccins combinés novateurs.

En dépit de ces succès, GSK ne se repose pas sur ses lauriers, mais continue à travailler à la recherche-développement et à la fabrication d'une large gamme de vaccins vitaux pour des millions de personnes dans le monde. Au nombre des plus grands fabricants mondiaux de vaccins, GSK assure l'approvisionnement de plus du quart du marché mondial de l'immunisation en distribuant chaque jour environ 3 millions de doses de vaccins dans 165 pays afin de lutter contre les maladies les plus dangereuses. En 2006, GSK a expédié plus de 1,1 milliard de doses de vaccins dans les pays en développement où, depuis maintenant plus de vingt ans, l'entreprise offre des vaccins à des prix préférentiels.

D'ici 2008, le potentiel de fabrication du vaccin antigrippal de GSK atteindra 150 millions de doses par année, ce qui accroîtra la capacité mondiale de la société à faire face aux menaces saisonnières et pandémiques.

La société produit plusieurs vaccins approuvés au Canada. Ces vaccins servent à prévenir :

- Grippe saisonnière
- Diphtérie
- Tétanos
- Coqueluche
- Hépatite A
- Hépatite B (recombinant)
- Oreillons, rougeole et rubéole (combiné)
- Méningocoques du groupe C-TT (adsorbé)
- Hépatites A et B (combiné)
- Fièvre typhoïde
- Varicelle à virus
- Rotavirus

Des perspectives encourageantes à moyen terme

La gamme de vaccins de GSK en voie de développement compte des vaccins contre le cancer du col de l'utérus, les méningites à méningocoque A et C, le VIH/sida, la grippe, les rotavirus, le virus Epstein-Barr, le paludisme, l'hépatite E, de même que des vaccins thérapeutiques contre certains types d'allergies.

GSK, une entreprise où il fait bon travailler

Chez GSK, le perfectionnement professionnel, l'épanouissement personnel et la conciliation entre la vie privée et le travail sont des priorités absolues. Chaque année depuis 2002, l'entreprise figure parmi les 50 meilleurs employeurs au Canada selon le magazine *Report on business* du quotidien *Globe & Mail*. Ce classement est établi selon l'opinion des employés, les pratiques d'emploi et la qualité du leadership de l'entreprise.

Pour GSK, rien n'est plus important que ce que pensent les employés. Patrick Desbiens, directeur du Bureau d'affaires du Québec, est fier de diriger une pareille équipe : « Notre mission n'est pas seulement d'ajouter des années à la vie, mais d'ajouter de la vie aux années. »

GSK en bref

GSK AU CANADA

- 3 300 employés
- 176 M $ en R-D en 2006
- 60 M $ dans la recherche clinique au Canada en 2006 (50 essais cliniques, plus de 2 000 patients)
- Parmi les 15 entreprises qui investissent le plus en R-D
- Parmi les 50 meilleurs employeurs au Canada
- Les 2 milliards de dollars de produits fabriqués par GSK représentent 25% des exportations biopharmaceutiques annuelles canadiennes

GSK AU QUÉBEC

- 1 400 employés
- 83 M $ en R-D en 2006
- 22 M $ consacrés aux essais cliniques réalisés au Québec en 2006
- 250 M $ investis dans les installations de Laval et de Québec de 2006 à 2007
- Centre d'excellence nord-américain en R-D et en fabrication de vaccins
- Investissement de 3 M $ pour la création de chaires universitaires dans les domaines suivants :
  - McGill – Chaire en Pharmacologie
  - Montréal – Chaire en Gestion des maladies chroniques
  - Laval – Chaire en Santé respiratoire

GSK DANS LE MONDE

Chaque **seconde**…
GSK distribue plus de 35 doses de vaccin.

Chaque **minute**…
Plus de 1 100 ordonnances sont rédigées pour un produit GSK.

Chaque **heure**…
GSK dépense plus de 562 000 $ pour trouver de nouveaux médicaments.

Chaque **jour**…
Plus de 200 millions de personnes utilisent nos brosses à dents ou dentifrices.

En **2006**…
Près de 675 M $ investis pour aider à améliorer la santé et le bien-être de la collectivité, dans diverses régions de la planète.

Être plus actif, se sentir mieux, vivre plus longtemps
www.gsk.ca

gsk GlaxoSmithKline

Le Patient Vol1#5-final555 14/01/2008 7:51 PM Page 16

DOCTEUR, J'AI MAL !

Patrick Vinay,
M.D. PH.d

Service des soins palliatifs
Hôpital Notre-Dame
du Centre Hospitalié de
l'Université de Montréal

LA DOULEUR FAIT PARTIE DU QUOTIDIEN DES MALADES ATTEINTS DU CANCER : DOULEUR CAUSÉE PAR LA MALADIE, PAR LES TRAITEMENTS, DOULEUR LORS DES MOUVEMENTS, DOULEUR TOTALE! IMPLACABLE, ELLE S'EMPARE PARFOIS DU MALADE AU POINT OÙ IL NE PEUT PLUS SE DIRE, OÙ SON LANGAGE DEVIENT PLAINTES ET GÉMISSEMENTS. LE CONTRÔLE DE LA DOULEUR DEVRAIT DONC ÊTRE FAMILIER POUR LE MÉDECIN EN LUTTE CONTRE CET ENNEMI À VAINCRE, CHERCHANT UNE BARRIÈRE À LEVER, UNE PRISON À OUVRIR... QUELLE SURPRISE DE CONSTATER QUE LES MÉDECINS ONT SOUVENT PEU D'EXPÉRIENCE AVEC LA MANIPULATION DES MÉDICAMENTS ANTALGIQUES QUI SONT, SOUVENT, SOIT SOUS-PRESCRITS, SOIT MAL PRESCRITS. IL SEMBLE DONC OPPORTUN D'EN PARLER.

Sans nous arrêter sur les causes neurophysiologiques de la douleur cancéreuse, regardons les grands principes à acquérir pour la traiter adéquatement (**Tableau 1**). Notez que la douleur chronique non cancéreuse doit être traitée différemment de la douleur cancéreuse.

1. ÉVALUER L'IMPORTANCE DE LA DOULEUR

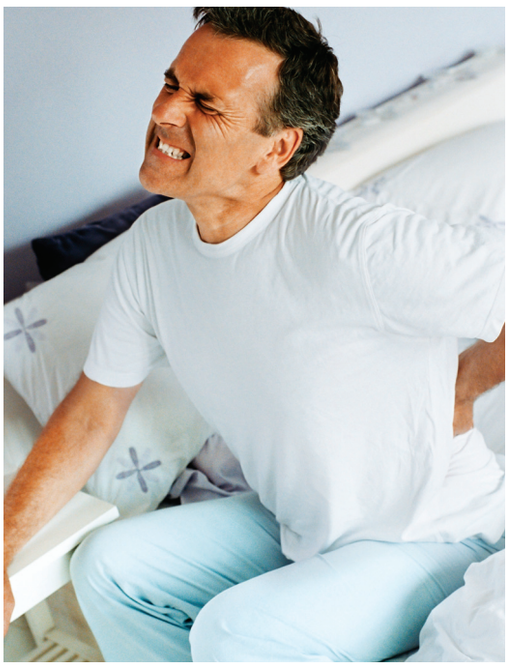
Les premiers pas consistent à décrire, à comprendre et à classifier cette douleur : douleur somatique, viscérale, neuropathique… Le malade doit être encouragé à se raconter le plus précisément possible : site et nature de la douleur, irradiation, douleur de base et pics douloureux, nombre de pics, mouvements et positions aggravantes ou antalgiques. Ce questionnaire permettra de s'orienter vers une douleur aiguë ou plus constante, viscérale, musculo-squelettique ou neuropathique, douleur incidente, etc. En particulier, on s'efforcera de quantifier la douleur sur une échelle analogique s'étendant entre 0 et 10. Cette échelle permettra d'évaluer plus objectivement la ou les douleur(s) actuelle(s) ainsi que la réponse aux nouvelles stratégies proposées (**Tableau 1**).

« Les premiers pas consistent à décrire, à comprendre et à classifier cette douleur : douleur somatique, viscérale, neuropathique… Le malade doit être encouragé à se raconter le plus précisément possible. »

L'examen physique permet de préciser les dermatomes impliqués, d'objectiver les anomalies, d'évaluer les allodynies, les masses, etc. Il faut ensuite revoir la médication antalgique actuellement utilisée par le malade. Prend-il ses médicaments adéquatement? Répond-il partiellement à sa médication? En subit-il des effets secondaires? La participation de collègues susceptibles d'apporter une réponse technique efficace (radiothérapie, blocs neurolytiques, perfusion épidurale) est elle requise? L'analyse du problème mène à proposer une stratégie se déployant par étapes où le malade participera au plan de traitement.

2. COMMENCER UN ANALGÉSIQUE APPROPRIÉ

À chaque type de douleur reliée au cancer, son approche initiale. L'utilisation judicieuse de toute la panoplie des analgésiques disponibles est appropriée. Les molécules opiacées demeurent au centre de l'arsenal. Leur utilisation appropriée ne mène habituellement pas à une dépendance. Cependant,



ces médicaments sont puissants. Leur utilisation doit se faire progressivement, car l'exposition brutale d'une personne naïve aux opiacés peut la rendre malade (nausées, vomissements, prurit, somnolence). Pas étonnant qu'on voie fréquemment des personnes qui se disent allergiques à un opiacé alors que le phénomène est en fait très rare.

On peut dire que, généralement, l'apport de 5 mg de morphine à courte action (CA) p.o. aux 4 heures est une dose de départ appropriée pour un adulte, et que 50 % de cette dose suffira souvent pour un vieillard (**Tableau 1)**. La durée d'action d'une **dose** étant de 4 heures, on donnera 6 doses par jour. On prévoira systématiquement une **entre-dose** (50 % de la dose, ici 2.5 mg) à utiliser seulement si la douleur s'élève en dessus de 4/10 entre les doses régulières. Au début, on associe toujours une **médication pour la nausée**. Du metoclopramide (Reglan) (10 mg TID) ou de l'haloperidol (Haldol) (0.5 mg q 4h prn) sont utiles et moins sédatifs que le dimenhydrinate (Gravol), qui peut s'avérer très utile également. Les opiacés endorment le tube digestif et cet effet constipant persiste

TABLEAU 1
Des principes et des hommes

1. Évaluer la douleur (échelle de 1 à 10 ou équivalent)
2. Évaluer les composantes neuropathiques, incidentes, psychologiques de la douleur
3. Commencer à doses basses, monter les doses par étapes pour suivre la douleur
4. Trouver la dose efficace avec des médicaments à courte action (q 4h)
5. Accepter une douleur résiduelle à 1/10 pour éviter tout surdosage
6. Ajouter des co-analgésies non opiacées avant de monter les doses
7. Utiliser ensuite des longues actions (q 12 h, q 24 h, q 72 h)
8. Toujours prévoir des entre-doses appropriées
9. Vérifier les effets secondaires régulièrement (bradypsychie, somnolence, myoclonies, constipation)
10. Faire des rotations d'opiacés si l'effet analgésique s'émousse ou si un délirium s'installe
11. Ne pas utiliser les opiacés pour d'autres symptômes que la douleur (sauf dyspnée)

tant qu'on en consomme. Un **émollient** comme le docusate (Colace 100-200 mg BID) et aussi un **laxatif** à base de senné (Senokot 8.6 mg BID) seront donc souvent associés. On prescrit généralement ces **5 éléments** en même temps. On augmente les doses d'opiacés progressivement (aux 3-5 jours) jusqu'à ce que le confort soit obtenu.

On doit savoir que les opiacés subissent un phénomène important de premier passage hépatique. Pour obtenir une équivalence, la dose s.c. appropriée est donc de 50 % de la dose orale. On commencera donc par voie s.c. avec 2.5 mg de morphine, ce qui équivaut à 5 mg p.o. (**Tableau 2**).

Les opiacés ont une échelle d'équivalence importante à connaître (**Tableau 2**). Entre codéine, morphine, oxycodone, hydromorphone, les doses équivalentes de morphine (0.1, 1, 2, 5) sont obtenues en divisant la dose de codéine par 10 ou en multipliant la dose d'oxycodone par 2, celle d'hydromorphone par 5. (**Tableau 2**). Donc 1 mg de Dilaudid équivaut à 5 mg de morphine. Une prescription de 2 mg de dilaudid s.c. stat, parfois rencontrée comme première prescription d'opiacés, correspond donc à 20 mg de morphine p.o.! Pas étonnant qu'il arrive souvent que le patient ne supporte pas cette prescription qui voulait le soulager…

La morphine est pratique, sécuritaire et parfois utilisée comme médicament de première ligne. L'hydromorphone remplace souvent la morphine à doses importantes de celle-ci et permet des rotations utiles. L'oxycodone et la méthadone sont

« La douleur est une expérience humaine fondamentale et un signe d'alerte attirant l'attention sur notre fragilité. »

appréciés pour leur effet spécifique sur les douleurs à caractère neuropathique. La méthadone est 4, 8 ou 12 fois (ou plus) plus puissante que la morphine, selon le cas : sa prescription demande une formation spécifique. Dans tous les cas, on recherche une atténuation de la douleur à 1-2/10 : quand la douleur est à 0 on pourrait entrer dans un traitement excessif susceptible d'altérer le fonctionnement du cerveau (voir plus bas).

Une fois la dose efficace obtenue par administration aux 4 heures, on peut calculer l'apport journalier d'opiacés en tenant compte des entre-doses requises. Ceci permettra de planifier l'utilisation de formes à longue action (LA : libération progressive de médicament, le plus souvent sur 12 heures). Celles-ci permettront la prise deux fois par jour, plus pratique et beaucoup plus confortable la nuit. Il faut ici se méfier de l'absorption ou de la libération erratique de médicaments LA chez certains patients porteurs de pathologies digestives : ceux-ci sont parfois mal soulagés par voie orale. Il faut signaler que le nom de CONTIN donné à certaines formes à libération retardée (MSCONTIN (morphine), HMCONTIN (hydromorphone), OXYCONTIN (oxycodone) peut provoquer des erreurs dangereuses : prescrire du HMCONTIN au lieu de MSCONTIN (une seule lettre de différence) revient à administrer cinq fois trop de médicament au malade!

Le fentanyl (Duragesic) est 40 fois plus puissant que la morphine. Son administration continue par timbre transdermique (équivalent s.c.) actif durant 72 heures est une voie commode qui évite la voie orale et permet l'administration facile de 12, 25, 50, 75 et 100 mcg/h. On peut obtenir des intervalles plus petits en utilisant des demi-timbres par superposition partielle. Les équivalences en morphine sont simples à calculer mais moins intuitivement accessibles : un timbre assurant 25 mcg **par heure** correspond à administrer 25 mg de morphine s.c. ou 50 mg de morphine p.o. **par jour**. Les entre-doses (1/10 de la dose journalière d'équivalent morphine) sont habituellement données sous forme de morphine, d'oxycodone ou d'hydromorphone. Le fentanyl étant très puissant, on n'administre que rarement du fentanyl s.c. comme entre-dose, afin d'éviter des erreurs de dosage toujours possibles. Notons que le fentanyl n'étant pas excrété par voie rénale, il peut être utilisé de façon sécuritaire en présence d'insuffisance rénale avancée, ce qui n'est pas le cas pour les autres opiacés (sauf la méthadone).

TABLEAU 2

CALCULER LES ÉQUIVALENCES APPROPRIÉES EN « ÉQUIVALENT MORPHINE »

1. Codéine = 1/10; morphine =1; oxycodone = 2; hydromorphone = 5
2. Fentanyl TD en microg/h = morphine S/C pour 24 heures
3. Voie SC (ou TD) = 1/2 de la voie PO (« premier passage » de 50 %)
4. Se méfier de l'absorption digestive erratique occasionnelle en convertissant SC à PO ou PO à SC
5. Entre-doses = 1/10 de la dose journalière ou 1/2 de la dose q 4 heures

L'administration transdermique impliquant la formation d'un dépôt de médicament dans un réservoir lipidique sous-cutané, cette voie commode d'administration devient souvent problématique chez les patients cachectiques. Chez certains patients, le timbre décolle malgré tous les efforts, et l'apport de médicament devient erratique : heureusement, cela est rare. Un pansement adhésif transparent (TEGADERME) collé par dessus le timbre pourra régler le problème. Certains patients expérimentent des démangeaisons avec ce timbre. Un peu de fluticasone (Flovent) vaporisée localement sur la peau aidera les rares patients qui vivent ce problème.

3. UTILISER DES CO-ANALGÉSIES APPROPRIÉES

Le principe d'associer des médicaments qui permettent de réduire la dose totale d'opiacés et d'obtenir un meilleur contrôle de la douleur en l'attaquant de plusieurs côtés à la fois est important. La co-analgésie est choisie en fonction du problème rencontré. L'acétaminophène (Tylenol) à dose de 500-650 mg aux 6 heures est très efficace, entre autres pour les céphalées. On associera des AINS (avec protection gastrique) et souvent un biphosphonate avec les douleurs osseuses; un relaxant musculaire comme le lioresal, (Baclofen), un antidépresseur (nortriptylline, amitriptylline), un anticonvulsivant (Neurontin, Lyrica, Tégrétol), un dérivé du cannabis (nabilone (Cesamet), dronabinol (Marinol)), de la dexaméthasone (Décadron), des doses adjuvantes de méthadone ou de kétamine, etc. sont ajoutées pour faire face aux douleurs neuropathiques parfois difficiles à soulager.

4. SURVEILLER TOUT SURDOSAGE

Plusieurs situations peuvent mener à un surdosage des malades. Il faut réaliser qu'une radiothérapie ou que l'administration d'une co-analgésie efficace peut réduire les besoins en opiacés et conduire insidieusement à un surdosage si on n'ajuste pas les doses en fonction des nouveaux besoins du malade. L'insuffisance rénale favorise la rétention

de métabolites actifs (et inactifs) de la morphine ou de l'hydromorphone. La prescription de médicaments métabolisés par les mêmes systèmes de cytochromes hépatiques peut réduire le métabolisme d'un opiacé et augmenter les concentrations circulantes de celui-ci (surtout avec la méthadone), conduisant à un surdosage parfois grave.

L'administration de doses excessives d'opiacés se détecte par l'apparition de signes d'imprégnation parfois discrets. Le premier signe est l'apparition d'une bradypsychie qui peut passer inaperçue. On est surpris que, malgré une conversation normale, le malade ne puisse réciter les mois de l'année à l'envers! Plus tard, une somnolence anormale apparaît. On voit des patients s'endormir entre deux phrases. Des myoclonies, de plus en plus fréquentes, et un myosis s'installent avec certains opiacés (pas avec la méthadone). Dans les cas graves, on note une dépression respiratoire avec un rythme respiratoire inférieur à 8 par minute. La suspension de quelques doses, avec ajustement subséquent des doses, règle souvent le problème. S'il le faut, une administration avisée de petites doses de naloxone (Narcan) peut renverser le surdosage sans renverser toute l'analgésie, et ramener le malade en état de douleurs intolérables.

Une stratégie de rotation d'opiacés (changer la morphine par l'hydromorphone par exemple) est utilisée lorsque le malade répond moins bien à sa médication et qu'on assiste à une escalade des doses requises pour obtenir le confort alors qu'on note des signes croissants d'imprégnation. Le nouvel opiacé est prescrit à 70 % de la dose équivalente pour tenir compte de la perte de réponse au premier. Cette stratégie de rotation est souvent efficace.

5. SUIVI APPROPRIÉ

Les malades en fin de vie sont notoirement instables, leur maladie progresse, leurs douleurs s'aggravent, se déplacent, leur fonction hépatique ou rénale s'altère, etc. Les doses de médicaments et les voies d'administration (p.o., s.c., t.d., i.r., s.l.) doivent donc être ajustées (patient incapable de boire, dysphagique, etc.). L'utilisation de l'expertise du pharmacien pour préparer des dosettes de médicaments est particulièrement précieuse quand le cognitif devient fluctuant (métastases cérébrales par exemple). Un suivi relativement serré est requis et ces patients sont vus régulièrement en clinique externe avec leurs aidants naturels tant qu'ils peuvent se déplacer. Un suivi téléphonique additionnel par les infirmières de suivi de clientèle est précieux. Un suivi à domicile est aussi utile, voire indispensable : à Montréal, les CLSC, l'Entraide Ville-Marie, le *Victoria Order of Nurses* viennent ainsi contribuer au confort et à la sécurité du malade.

6. MODULATION DE LA DOULEUR PAR LE CONTEXTE

La douleur est une expérience humaine fondamentale et un signe d'alerte attirant l'attention sur notre fragilité. Elle se manifeste dans différents contextes, mais elle s'accompagne toujours d'une modulation émotive importante, surtout en fin de vie. Au-delà de la stricte douleur neurophysiologique, elle se prolonge en souffrance personnelle, relationnelle, sociale et spirituelle. Et cette souffrance va influencer à son tour la perception de la douleur. Elle peut en accroître le poids, rendre le sujet plus intolérant à toute douleur, interférer avec l'efficacité des traitements mis en place pour la contrôler, mêler les symptômes d'angoisse avec les signaux douloureux, etc. La stratégie de soulagement sera alors significativement affectée par la charge de souffrance vécue par le malade. Il ne suffit donc pas de prendre en compte le seul côté neurophysiologique de la douleur, en modifiant la réponse des récepteurs impliqués au moyen de puissants opiacés, mais il faut tenir compte du contexte et, si possible, agir sur lui également. ■

Ont participé à cet article : P. Vinay*, L. Belleau*, N. Bricault**, M. Dallaire*, H. Darsigny**, G. Dequoy*, L. Gagnon*, L. Laplante*, M. Lemonde**, M.F. Thibault*[1]

[1] *Médecins et **infirmières spécialisés en soins palliatifs à l'Hôpital Notre-Dame du CHUM

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 phystostérols, 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 commercer 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

Pr Zytram XL® LE

Comprimés de chlorhydrate de tramadol à libération contrôlée

Premier et seul tramadol à libération contrôlée offert au Canada

ZYTRAM XL® MONOQUOTIDIEN CONTRE LA DOULEUR MODÉRÉE*

Zytram XL® (comprimés de chlorhydrate de tramadol à libération contrôlée) est un opiacé analgésique indiqué pour la prise en charge de la douleur d'intensité moyenne chez les adultes qui ont besoin d'un traitement pendant plusieurs jours ou plus.

Zytram XL® ne devrait pas être utilisé pour la douleur mineure que l'on peut maîtriser avec les analgésiques offerts en vente libre.

Zytram XL® est conçu pour être administré par voie orale seulement. Zytram XL® (comprimés de chlorhydrate de tramadol à libération contrôlée) doit être avalé entier et ne doit être ni brisé, ni mâché ni écrasé, car cela peut entraîner une libération rapide et l'absorption d'une dose potentiellement mortelle de tramadol.

La dose initiale usuelle de **Zytram XL®** est un comprimé de 150 mg par jour. Si on n'obtient pas un soulagement suffisant de la douleur, on peut augmenter la posologie graduellement – ajustements posologiques généralement espacés de 7 jours. La dose quotidienne maximale recommandée est de 400 mg. On ne devrait pas excéder la dose quotidienne maximale recommandée de **Zytram XL®**.

Zytram XL® devrait être administré avec une plus grande précaution chez les patients de plus de 75 ans en raison du potentiel plus élevé d'effets indésirables dans cette population.

L'innocuité et l'efficacité de **Zytram XL®** n'ont pas été étudiées dans la population pédiatrique. C'est pourquoi l'utilisation des comprimés **Zytram XL®** n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

L'innocuité du tramadol dans la grossesse n'a pas été établie. Ainsi, **Zytram XL®** ne devrait être utilisé durant la grossesse, avant ou durant le travail, que si, selon l'avis du médecin, les bienfaits escomptés l'emportent sur le risque possible pour le fœtus. Il a été démontré que le tramadol traverse le placenta. L'emploi prolongé pendant la grossesse peut engendrer une dépendance physique et des symptômes de sevrage post-partum chez le nouveau-né.

Les effets indésirables les plus communs avec **Zytram XL®** sont la constipation, les étourdissements, les maux de tête, les nausées, la somnolence et les vomissements. Ce sont des effets secondaires communs associés à d'autres médicaments ayant une activité opiacée agoniste. Un ajustement posologique plus lent, selon un calendrier de 7 jours plutôt que de 2, peut être une façon efficace de réduire les effets indésirables.

Zytram XL® est contre-indiqué :

- Chez les patients hypersensibles au tramadol, aux opiacés ou à tout ingrédient de la formulation ;
- En présence d'intoxication aiguë avec l'alcool, les hypnotiques, les analgésiques à action centrale, les opiacées ou les psychotropes ;
- En concomitance avec les inhibiteurs de la MAO (ou moins de 14 jours après un tel traitement) ;
- En présence de plusieurs types d'insuffisance rénale ou hépatique (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min ou Child-Pugh Classe C).

Des crises convulsives ont été rapportées chez des sujets recevant du tramadol à des doses comprises dans l'intervalle recommandé. Les cas signalés spontanément dans le cadre de la pharmacovigilance indiquent que le risque de crises convulsives est accru lorsque les doses de tramadol dépassent la gamme posologique recommandée.

Consultez l'information posologique pour connaître les interactions avec ce médicament.

Le risque de convulsion peut aussi augmenter chez les personnes atteintes d'épilepsie ou ayant des antécédents de crises convulsives ou en présence d'un risque connu de crises convulsives (traumatisme crânien, troubles métaboliques, sevrage d'alcool et de drogues, infections du SNC). L'administration de naloxone en cas de surdosage de tramadol peut accroître le risque de convulsions.

Abus, toxicomanie et dépendance. Le tramadol comporte un risque de dépendance psychique et physique de type morphinique (μ-opiacés). Le traitement par **Zytram XL®** est déconseillé aux patients qui ont tendance à abuser des drogues, qui ont des antécédents de toxicomanie ou qui font un usage chronique d'opiacés.

Purdue Pharma Inc
General Partner of / commandité de
Purdue Pharma
Pickering, Ontario L1W 3W8

Membre R&D CCPP

www.laDouleur.ca

PURDUE Partenaires dans la gestion de la douleur

Wyeth®

GRANDE NOUVELLE !

QUOTIDIEN

- **Maîtrise démontrée de la douleur avec une posologie d'une dose par jour**[††]
- **Dose d'instauration de 150 mg aux 24 heures**[2**] – C_{max} démontré équivalent à une dose de 50 mg de tramadol à libération immédiate administrée aux 8 heures lors d'une étude continue[††]
- **Posologie souple en comprimés de 150 mg, 200 mg, 300 mg et 400 mg**
- **Tramadol à ingrédient actif unique – sans acétaminophène ni AAS**[2]
- **Tramadol : molécule utilisée dans plus de 30 pays**[3]

* Indiqué pour la prise en charge de la douleur d'intensité modérée chez les adultes qui ont besoin d'un traitement pendant plusieurs jours ou plus.

Une évaluation appropriée du patient, des pratiques de prescription adéquates, une réévaluation périodique du traitement, ainsi qu'une exécution des ordonnances et une conservation appropriées sont des mesures qui aident à limiter l'abus des opiacés.

Symptômes de sevrage. Le retrait brutal du tramadol peut donner lieu à des symptômes de sevrage tels que : anxiété, transpiration, insomnie, raideurs, douleur, nausées, tremblements, diarrhée, symptômes des voies respiratoires supérieures, piloérection et, rarement, hallucinations.

Les patients sous traitement prolongé devraient être sevrés graduellement du médicament s'il n'est plus requis pour maîtriser la douleur. L'expérience clinique suggère qu'il est possible de pallier les symptômes de sevrage en réinstaurant le traitement par tramadol que l'on arrêtera graduellement en réduisant les doses et en instituant un traitement symptomatique.

Veuillez consulter la monographie complète de **Zytram XL**® pour connaître toute l'information posologique.

† Les scores d'intensité de la douleur (ÉVA et échelle numérique) à 8 h et 20 h n'ont pas montré de différence significative p = ns.

** La dose initiale recommandée est de 150 mg une fois par jour. Ajuster la dose tous les 7 jours, selon l'effet.

†† Le tramadol à ingrédient actif unique et à libération immédiate n'est pas offert au Canada.

NOUVEAU

P **Zytram XL**® q24h

Comprimés de chlorhydrate de tramadol à libération contrôlée

Dose d'instauration**	T 150	T 200	T 300	T 400
	150 mg	200 mg	300 mg	400 mg

q24h POUR MAÎTRISER LA DOULEUR

Une dose par jour contre la douleur modérée

Voir le sommaire posologique en page

Le Patient Vol1#5-final555 14/01/2008 7:52 PM Page 22

LA FIBROMYALGIE

Bernard Bissonnette,
M.D. F.R.C.P.
Rhumatologue
Professeur adjoint clinique
à l'Université de Montréal

Francine R. est une femme de 44 ans qui consulte un troisième médecin dans le but avoué d'obtenir un certificat d'incapacité. Elle souffre depuis environ 3 ans d'un tableau douloureux musculo-squelettique diffus, apparu insidieusement. Le mal la tenaille jour et nuit et gêne non seulement son sommeil, mais aussi son rendement au travail et à la maison. Elle ne se sent jamais reposée et n'a que peu de résistance à l'effort. Les deux premiers médecins avouent ne rien lui avoir découvert à l'examen et aux épreuves biologiques et radiologiques complémentaires. Après avoir discuté de ses problèmes au restaurant avec ses meilleures amies et avoir fait ses recherches sur Internet, elle a cru être atteinte d'une fibromyalgie, elle qui s'était tapé une dépression majeure après son divorce il y a 5 ans.

« Le syndrome des fibromyalgies est également souvent associé, voire confondu, avec le syndrome de fatigue chronique (SFC) dont il partage également certains symptômes. »

LE SYNDROME DES FIBROMYALGIES

Bien que le vocable *fibrosite* soit maintenant centenaire, le concept actuel de *fibromyalgie* découle d'études électrophysiologiques du sommeil menées au cours des années '70 par le groupe de Moldofsky, un psychiatre torontois. À l'époque, ce dernier était sans doute loin de penser que cette entité prendrait une telle tangente. C'est ce groupe qui, initialement, a décrit les anomalies du sommeil caractéristiques (mais non pathognomoniques) de cette entité, à savoir l'intrusion d'ondes d'éveil polyphasiques (alpha) dans le sommeil à ondes lentes post-REM (delta). On a même pu reproduire le syndrome chez certains volontaires privés *artificiellement* de cette phase du sommeil, et ce, en un temps relativement court.

Le groupe torontois, surtout constitué de psychiatres, n'a pas tardé à intégrer ce syndrome nouveau-né à d'autres entités de la sphère fonctionnelle : syndromes dépressifs, céphalées migraineuses, troubles digestifs fonctionnels, dysfonction temporo-mandibulaire, etc. D'aucuns s'entendent pour dire que près de la moitié des patients fibromyalgiques (FM) font ou ont fait une dépression majeure. Ces deux entités partagent d'ailleurs plusieurs symptômes : fatigue, perturbations du sommeil, perte d'énergie, anhédonisme, troubles de concentration, pour ne nommer que ceux-là.

Le syndrome des fibromyalgies est également souvent associé, voire confondu, avec le syndrome de fatigue chronique (SFC) dont il partage également certains symptômes. Mais, dans le SFC, la fatigue et le besoin de sommeil, plutôt que la privation, dominent par-dessus tout le tableau. La survenue post-virale et certains éléments de la sphère infectieuse sont plus volontiers retrouvés : fébricule (≤ 38,2°C), mal de gorge, adénopathies cervicales, par exemple.

La classification primaire versus secondaire tend à être abandonnée, le syndrome des FM n'excluant pas la présence d'une pathologie articulaire inflammatoire chronique (polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, pelvispondylite ankylosante) ou dégénérative (ostéoarthrose, particulièrement rachidienne). On parle alors de comorbidité.

Le syndrome des FM repose encore sur les critères de l'ACR (*American College of Rheumatology*) qui remontent à 1990 (**Encadré 1**). Souvent décriés,

Encadré 1
Critères diagnostics de l'ACR (*American College of Rheumatology*) de 1990

- Au moins 3 mois de douleurs diffuses :
  - bilatérales
  - en haut et en bas de la taille
  - incluant douleurs axiales
- Douleurs à la palpation avec pression 4 kg à au moins 11 de 18 points prédéfinis

Le Patient Vol1#5-final555 14/01/2008 7:52 PM Page 23

Encadré 2
Points dits classiques de la fibromyalgie

- Insertion des muscles sous-occipitaux
- Ligaments entre espaces C5-C6 et C6-C7
- Pincé-roulé des régions mid-trapéziennes
- Origine proximale du muscle sus-épineux
- Deuxième côte, à proximité de l'espace costo-sternal
- Deux centimètres distalement par rapport à la région épicondylienne
- Quadrant supéro-externe des régions fessières dans le pli antérieur musculaire
- Région trochantérienne postérieure
- Coussin graisseux interne à proximité de la ligne articulaire du genou

jamais réfutés, ils ne doivent pas être considérés comme un dogme. Ils peuvent certes rassurer le clinicien ou encore valider des études cliniques. Mais la présence de moins de 11 points de douleur à la palpation n'exclut pas d'emblée le diagnostic. On comprendra que la recherche de ces points (**Encadré 2**) peut varier dans le temps ou encore d'un observateur à l'autre. Il est recommandé d'exercer une pression de 3-4 kg sur ces points dits classiques.

La FM toucherait près de 2 % de la population. Le patient type est une jeune femme de 25 à 45 ans (les femmes représentent de 85 à 90 % de la population) par ailleurs en bonne santé. Les débuts pédiatriques ou post-ménopausés sont également connus des cliniciens aguerris.

Les symptômes douloureux apparaissent progressivement, parfois très insidieusement, dans une région anatomique, mais l'évolution se fera tôt ou tard vers la généralisation des algies. La patiente FM peut venir consulter pour une ou deux régions apparemment plus symptomatiques, par exemple l'épicondyle, les jonctions costo-sternales (on les retrouve souvent dans les salles d'urgence), la bourse trochantérienne de la hanche, d'où l'importance de bien questionner, surtout aux premières visites, sur la présence d'autres zones algiques, reléguées temporairement au second plan par le patient. Dans un cabinet médical, là où le temps est moins compté, il faudra passer en revue les consultations antérieures pour d'autres épisodes douloureux et aussi, bien sûr, les principaux éléments de comorbidité quand le diagnostic de FM viendra à l'esprit.

Encadré 3
FACTEURS DÉCLENCHEURS

- Infections (parvovirus, Lyme, influenza)
- Traumas physiques (accidents d'auto)
- Stress ou détresse psychologique
- Médicaments (sevrage des corticostéroïdes)
- Vaccinations (influenza par exemple)
- Période post-partum

L'évolution est très variable, mais pas inexorablement mauvaise. On croit que plusieurs patients connaissent une amélioration au fil des ans (environ le tiers). Il ne faudrait surtout pas considérer les patients FM comme un groupe homogène. Une bonne partie de la population FM n'a jamais été diagnostiquée comme telle et ne le sera peut-être jamais. Souvent, un facteur *stresseur* déclenchant est relaté par le patient (**Encadré 3**).

PATHOPHYSIOLOGIE

Pathologie centrale

Plusieurs études montrent que la FM serait avant tout une pathologie neuro-centrale et que des éléments centraux joueraient un rôle critique. Dans la plupart des processus physiologiques, nous, les animaux, sommes dotés d'un réglage de *contrôle du volume* par lequel notre moelle épinière et notre cerveau décodent l'information sensitive douloureuse. Les gènes avec lesquels nous sommes nés seraient impliqués dans cette régulation, ce qui n'exclurait pas des modifications influencées par des facteurs environnementaux. Plus le réglage de volume est élevé, plus la douleur ressentie sera forte, peu importe l'apport nociceptif périphérique. Ceci a été corroboré par des études d'imagerie (RMN et PET-Scan) sophistiquées pouvant détecter l'activation neuronale et les zones cérébrales associées aux stimuli douloureux périphériques.

Planimédic
Planification financière aux professionnels

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

INCORPORATION DES MÉDECINS : POURQUOI ?

Un impôt de 21% seulement! Mais il faut tenir compte de l'addition du taux de la compagnie et du taux personnel.

Situations ciblées :

1) Fractionnement de revenu : très intéressant pour une personne n'ayant pas d'autres sources de revenus (conjoint ou enfant majeur).

2) Un médecin qui idéalement peut épargner un montant d'environ 50 000$ annuellement pourrait avoir avantage à s'incorporer.

3) Dans certains cas, les polices d'assurance-vie détenues par le médecin pourraient être transférées dans la compagnie.

Consultez-nous! Nous avons la réponse.

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

(514) 331-3434
1-866-331-3434

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

Le Patient Vol1#5-final555 14/01/2008 7:52 PM Page 24

« Le traitement n'en demeure pas moins une source fréquente de frustration pour le patient et le médecin. »

Génétique de la fibromyalgie

Il semble y avoir une prédisposition familiale claire dans la FM, soit jusqu'à 8 fois l'incidence attendue chez les parents du 1er degré, nettement plus forte que celle notée pour les maladies psychoaffectives.

Plusieurs gènes ont, à ce jour, été soupçonnés comme pouvant jouer un rôle dans le *processing* de la douleur. Ils joueraient à divers niveaux : transport de la sérotonine, catabolisme des catécholamines, réglage des canaux sodiques au niveau des nerfs périphériques, etc.

Déficit en activité norépinéphrine-sérotonine

Il a été démontré que les patients FM ont des niveaux moindres de tryptophane et autres acides aminés dans le sérum et le liquide céphalo-rachidien (LCR). Le métabolite de la sérotonine, l'acide 5-hydroxyindolacétique (5-HIAA) est également présent en concentration réduite. Les niveaux plasmatiques de sérotonine semblent également diminués. Cette constatation revêt toute son importance puisque la sérotonine jouerait un rôle de premier plan dans la réaction à la douleur, via son effet modulateur sur le sommeil et sur la perception centrale de la signalisation douloureuse. On comprendra alors mieux l'effet potentiellement bénéfique de molécules qui modifient le métabolisme ou l'effet même de la sérotonine.

D'autres produits, qui agissent de leur côté en augmentant la concentration de norépinéphrine (NÉ) au niveau du SNC, auraient aussi un potentiel thérapeutique.

Excès de neurotransmetteurs facilitateurs

Une des données les plus frappantes et reproductibles, quand on compare le patient FM au témoin, est l'augmentation de la substance P, un neuromodulateur peptidique de la douleur, dans le LCR. Toutefois, cette augmentation n'est pas spécifique à la FM et est retrouvée chez des patients souffrant d'autres types de douleurs chroniques. Ce neuropeptide serait également responsable de l'augmentation sanguine de la production (via les cellules mononucléées) de molécules effectrices comme l'interleukine 8 (IL-8), responsable de la douleur sympathique et de l'interleukine-6 (IL-6) responsable de douleurs, mais aussi, de fatigue et de dépression.

CONSIDÉRATIONS THÉRAPEUTIQUES

Avant de parler du traitement proprement dit, il faut tout d'abord reconnaître que le syndrome FM existe bel et bien et qu'il ne s'agit en aucun cas d'un *diagnostic-poubelle*, et ce, malgré l'absence d'une hypothèse étiopathogène unifiante.

Le traitement n'en demeure pas moins une source fréquente de frustration pour le patient et le médecin. Il s'agit de réaliser qu'il s'agit d'une pathologie chronique et que la thérapeutique comporte ses limites. En d'autres termes, la modestie médicale s'impose et une bonne dose de patience et de persévérance est de mise, d'autant plus que les FM, si prompts à évoquer l'aspect fatigue de leur problématique, semblent, paradoxalement, pouvoir parler inlassablement de leurs douleurs…

APPROCHES NON PHARMACOLOGIQUES

• ÉDUCATION ET PRINCIPES GÉNÉRAUX

À l'ère d'Internet, les patients FM sont souvent très bien renseignés sur leur pathologie. Parfois trop! En effet, le cyberespace devient souvent le lieu où l'on communique son vécu, où un patient à l'équilibre psychologique parfois précaire ne trouve que des témoignages démoralisants, quand ce n'est

Le Patient Vol1#5-final555 14/01/2008 7:52 PM Page 25

pas de la surenchère dans la douleur. Les associations de FM, pour louables et bien intentionnées qu'elles soient, peuvent avoir un effet contre-productif pour certains.

Comme l'avait recommandé le Collège des Médecins du Québec il y a plus de 10 ans, il faut à tout prix, en l'absence d'une comorbidité articulaire ou psychiatrique active, garder les patients sur le marché du travail, ou, tout au moins, écourter autant que possible les périodes d'invalidité. Il semble même qu'en agissant ainsi, on puisse améliorer l'état du patient. Du coup, on évite à la fois le déconditionnement physique et psychologique et aussi l'isolement social qui guettent le patient FM.

La médication étant au mieux un instrument palliatif, il importe souvent, dès le début, d'inclure la psychothérapie dans le schéma thérapeutique.

• EXERCICES

Il semble bien, à la lumière d'études favorables, que l'exercice de type aérobique (faible impact) soit quasi universellement bénéfique dans la FM. Encore faut-il convaincre un patient qui se dit souffrant et épuisé. D'où la nécessité de le rassurer et l'inciter à adhérer à un tel programme, quitte à y aller très, très progressivement et à commencer par la marche rapide. Toutefois, il faudra tôt ou tard un programme plus exigeant : vélo stationnaire ou exercices aquatiques vigoureux, par exemple.

Pour maximiser les bienfaits de ce programme et ne pas faire en sorte que le patient souvent méfiant ne se braque, il est recommandable de le faire précéder d'une pharmacothérapie de quelques mois.

Les exercices d'étirement et de renforcement n'ont pas, à l'évidence, démontré un tel effet bénéfique.

• THÉRAPIE COGNITIVO-COMPORTEMENTALE

Cette approche a fait ses preuves mais paraît tributaire du thérapeute et de la qualité du programme. Elle vise essentiellement à diminuer les symptômes, à dissuader les stratégies *mésadaptatives* et les convertir en stratégies d'adaptation. Son efficacité a également fait ses preuves dans d'autres entités chroniques.

APPROCHE PHARMACOLOGIQUE

Sans parler des effets secondaires des médicaments les plus utilisés, auxquels les FM semblent particulièrement susceptibles, force est de constater qu'il y a peu de réponses très probantes aux produits déjà commercialisés. Un patient atteint d'une pathologie chronique acceptera-t-il de s'exposer des années durant à une médication qui l'améliorera de 20, 30 ou 40 %?

• ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS ET GLUCOCORTICOÏDES

Les AINS n'ont pas montré d'efficacité certaine dans le traitement de la douleur chronique des FM. L'exception serait peut-être celle d'un patient FM qui devrait composer avec une comorbidité articulaire significative de type *dégénératif* (ostéoarthrose) ou inflammatoire (polyarthrite rhumatoïde, pelvispondylite ankylosante, etc.)

De même, les glucocorticoïdes ne devraient pas être utilisés. Non seulement sont-ils inefficaces, mais leur sevrage entraîne souvent des symptômes évoquant la FM.

• OPIACÉS

Ces produits ont été assez peu étudiés dans le traitement de la FM. Bien qu'une approche individualisée soit préconisée, l'emploi de ces molécules devrait être découragé.

« La médication étant au mieux un instrument palliatif, il importe souvent, dès le début, d'inclure la psychothérapie dans le schéma thérapeutique. »

Le Patient Vol1#5-final555 14/01/2008 7:52 PM Page 26

« Sans parler des effets secondaires des médicaments les plus utilisés, auxquels les FM semblent particulièrement susceptibles, force est de constater qu'il y a peu de réponses très probantes aux produits déjà commercialisés. »

• MÉDICATIONS PSYCHOTROPES

Anxiolytiques et hypnotiques non-benzodiazépines

À défaut d'une comorbidité psychiatrique significative, ces médicaments ne devraient pas être prescrits aux FM. On n'a pas fait à ce jour la preuve de leur efficacité.

Tricycliques

Les antidépresseurs de cette classe, l'amitriptyline en particulier, ont, depuis plus de 20 ans, fait leurs preuves. Ces médicaments réduisent l'intrusion d'ondes alpha (éveil) dans le sommeil delta à ondes lentes (post-REM) et améliorent ainsi la qualité du sommeil. À cause de leurs effets secondaires anticholinergiques (les FM y semblent particulièrement

FIBROMYALGIE : DE LA PHYSIOPATHOLOGIE AU TRAITEMENT

La FM maladie neuro-centrale	Traitements en périphérie peu efficaces (infiltrations, physiothérapie, massages)
La FM maladie polygénique	Des sous-groupes de FM pourraient nécessiter différents traitements
Déficit activité sérotonine-norépinéphrine	Médicaments augmentant leur concentration potentiellement efficaces
Niveaux excessifs de neurostimulateurs (substance P)	Médicaments diminuant leur concentration potentiellement efficaces
Manque de sommeil ou exercice augmente douleurs et autres symptômes somatiques	Exercices, meilleure hygiène de sommeil et autres interventions comportementales
Importance de ce que les FM pensent de leurs douleurs	Thérapies cognitives efficaces

Encadré 4
Diagnostic différentiel

- Troubles affectifs
- Maladie coeliaque
- Hépatites virales chroniques
- Hypothyroïdie
- Apnée du sommeil
- Polymyalgia rheumatica
- Polymyosite
- Pelvispondylite ankylosante
- Retrait des glucocorticoïdes

sujets), il est suggéré de les introduire à petites doses (5 à 10 mg) puisque rien ne presse. Puis, on pourra augmenter très lentement en ne dépassant que rarement la dose de 50 mg.

Les mêmes remarques s'appliquent à la cyclobenzaprine, un relaxant musculaire tricyclique très apparenté chimiquement à l'amitriptyline.

Antidépresseurs

Les inhibiteurs sélectifs de la recaptation de la sérotonine (ISRS) comme le citalopram et la fluoxétine se sont, en général, avérés moins efficaces que les tricycliques. Leur utilisation courante chez les patients FM est, pour une bonne part, attribuable à la fréquente comorbidité psychiatrique.

Les inhibiteurs des récepteurs de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN) comme la venlafaxine et la duloxétine semblent toutefois plus prometteurs. Le FDA américain vient tout juste d'accepter le milnacipran, un antidépresseur de type IRSN dans le traitement de la douleur de type fibromyalgique.

Analogues du GABA - Gabapentine et Prégabaline

Bien que reliée par la structure à la GABA (acide gamma amino-butyrique), la gabapentine ne se lie pas à ses récepteurs et n'influence pas la synthèse ou la captation du GABA. Elle semble plutôt se lier à des sites de haute affinité dans le cerveau impliquant des canaux calciques modulant la libération de neurotransmetteurs participant à la réaction nociceptive. À la suite d'études récentes bien menées, on leur reconnaît maintenant une efficacité supérieure au placebo dans le traitement de la FM. Les doses quotidiennes peuvent toutefois varier de 300 à 1800 mg. Les interactions médicamenteuses associées à ces produits demeurent nombreuses. Des résultats comparables ont été obtenus avec la prégabaline à des doses quotidiennes allant de 75 à 300 mg.

Francine R, après sa 3e consultation médicale, est maintenant déclarée atteinte du syndrome des fibromyalgies. Une pharmacothérapie est amorcée : 10 mg d'amitriptyline 1 à 2 h avant le coucher avec un repos médical de 6 semaines. Puis elle, jadis si sportive, s'inscrira à un gym où, sous la supervision d'un kinésiologue, elle pourra amorcer un entraînement physique tout d'abord axé sur l'amélioration du potentiel cardio-vasculaire. À faible impact bien sûr, le tapis roulant aggravant ses lombalgies… Elle reverra également son psychothérapeute pour remettre en pratique les conseils du passé, axés essentiellement sur des stratégies d'adaptation. Comme au temps de sa dépression… ■

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.groupexcel.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

Le Patient Vol1#5-final555 14/01/2008 7:52 PM Page 28

Maladie de Crohn évolutive, *2001*

Polyarthrite rhumatoïde, *2001*

Spondylarthrite ankylosante, *2005*

Maladie de Crohn avec fistulisation, *2005*

Colite ulcéreuse, *2006*

Rhumatisme psoriasique, *2006*

Psoriasis en plaques, *2006*

DISPENSEZ REMICADE® EN TOUTE CONFIANCE

- 7 indications[1]
- 843 000 patients traités à l'échelle mondiale[2]
- Le RÉSEAU DE PERFUSION REMICADE[MC] compte plus de 90 cliniques au Canada

La perfusion au service des patients

Remicade®
INFLIXIMAB

Voir au verso pour plus d'informations sur le produit.

REMICADE® (infliximab) est indiqué, en association avec le méthotrexate, pour la réduction des signes et des symptômes, l'inhibition de la progression de l'atteinte structurale et l'amélioration de la capacité fonctionnelle chez les adultes présentant des poussées évolutives des formes modérées à graves de polyarthrite rhumatoïde.

REMICADE® est indiqué pour la réduction des signes et des symptômes des poussées évolutives de la spondylarthrite ankylosante et l'amélioration de la capacité fonctionnelle chez les patients atteints de cette maladie dont la réponse au traitement standard n'est pas satisfaisante ou qui le tolèrent mal.

REMICADE® est indiqué pour la réduction des signes et des symptômes des poussées évolutives des formes modérées à graves de la maladie de Crohn, chez les adultes dont la réponse au traitement standard n'est pas satisfaisante, ainsi que pour l'induction et le maintien de la rémission clinique chez ces patients. Il est aussi indiqué pour le traitement de la maladie de Crohn avec fistulisation, chez les adultes réfractaires à un traitement standard complet et approprié.

REMICADE® est indiqué pour la réduction des signes et des symptômes des poussées évolutives des formes modérées à graves de la colite ulcéreuse ainsi que pour l'induction de la rémission clinique, l'induction de la guérison de la muqueuse et la réduction de l'utilisation ou l'abandon du recours aux corticostéroïdes chez les patients dont la réponse au traitement standard n'est pas satisfaisante.

REMICADE® est indiqué pour la réduction des signes et des symptômes, l'induction d'une importante réponse clinique, l'inhibition de la progression de l'atteinte structurale associée à l'arthrite en phase active et l'amélioration de la capacité fonctionnelle chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique.

REMICADE® est indiqué pour le traitement des adultes atteints d'une forme modérée à grave de psoriasis en plaques et candidats à un traitement systémique; chez les patients atteints d'une forme modérée de psoriasis en plaques chronique, REMICADE® ne devrait être administré que lorsque la photothérapie s'est révélée inefficace ou inappropriée; pour évaluer la gravité du psoriasis, le médecin doit prendre en compte l'étendue et le siège des lésions, la réponse aux traitements antérieurs et l'incidence de la maladie sur la qualité de vie du patient.

REMICADE® est contre-indiqué dans les cas d'infections graves comme la septicémie, la formation d'abcès, la tuberculose et les infections opportunistes, chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque congestive modérée ou grave (de classe III ou IV selon la NYHA) et les personnes présentant une hypersensibilité connue à l'infliximab, à des protéines murines ou à l'un des excipients du produit.

Des cas de tuberculose (principalement sous la forme disséminée ou extrapulmonaire), de mycoses envahissantes et d'autres infections opportunistes ont été signalés chez des patients recevant REMICADE®. Certaines de ces infections se sont révélées fatales. Avant d'entreprendre un traitement par REMICADE®, on doit s'assurer que le patient n'est atteint d'aucune forme de tuberculose (y compris la forme latente). En présence de tuberculose latente, on devrait entreprendre le traitement par REMICADE® seulement après avoir commencé le traitement de cette affection.

REMICADE® ne doit pas être administré aux patients atteints d'une infection évolutive importante sur le plan clinique. On doit user de prudence avant de prescrire REMICADE® à des patients atteints d'une infection chronique ou ayant eu des infections à répétition. Pendant ou après le traitement par REMICADE®, ces patients doivent être surveillés étroitement pour que l'on puisse déceler les signes et les symptômes d'infection. Toute nouvelle infection mérite une surveillance étroite. Si une infection grave se manifeste, l'interruption du traitement par REMICADE® s'impose.

Des lymphomes ont été diagnostiqués chez des patients traités à l'aide d'inhibiteurs du TNF, y compris REMICADE®. Au cours des essais cliniques, l'incidence des lymphomes était plus élevée chez les patients traités à l'infliximab que l'incidence probable dans la population en général. Les personnes qui sont atteintes de polyarthrite rhumatoïde ou de la maladie de Crohn, notamment celles qui présentent de fortes poussées évolutives de la maladie ou qui sont exposées depuis longtemps à des agents immunosuppresseurs, risquent davantage d'être atteintes de lymphomes que le reste de la population en général (le risque pouvant être multiplié plusieurs fois), même si elles ne reçoivent aucun anti-TNF. On ne connaît pas le rôle que pourraient jouer les anti-TNF dans l'apparition des affections malignes.

Dans le volet contrôlé de quelques essais cliniques sur les inhibiteurs du TNF, on a observé un plus grand nombre de cas d'affections malignes autres qu'un lymphome chez les patients recevant un anti-TNF que chez les sujets témoins. Le taux d'affections malignes autres qu'un lymphome parmi les patients traités par REMICADE® était similaire à celui escompté dans la population en général, alors qu'il était plus bas que prévu chez les témoins.

Lors d'un essai clinique préliminaire évaluant l'emploi de REMICADE® chez des patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) modérée à grave, on a observé un plus grand nombre d'affections malignes chez les patients qui ont reçu REMICADE® que chez les témoins. Tous ces patients avaient des antécédents de tabagisme lourd.

On ignore si le traitement anti-TNF joue un rôle dans l'apparition d'affections malignes. On doit user de prudence avant de prescrire un traitement anti-TNF à des patients ayant des antécédents d'affections malignes ou avant de poursuivre le traitement chez ceux qui ont présenté une affection maligne alors qu'ils prenaient REMICADE®.

Depuis l'arrivée de REMICADE® sur le marché, on a observé de très rares cas de jaunisse et d'hépatite non infectieuse dont certains s'accompagnaient de manifestations d'hépatite auto-immune. Les porteurs chroniques du virus de l'hépatite B doivent être correctement évalués avant l'amorce du traitement par REMICADE® et surveillés de près pendant le traitement.

L'emploi de REMICADE® a été associé à des réactions d'hypersensibilité pouvant survenir à divers moments. La plupart de ces réactions, notamment l'urticaire, la dyspnée et l'hypotension, sont survenues pendant la perfusion d'infliximab ou au cours des deux heures qui ont suivi.

Le traitement par REMICADE® peut entraîner la formation d'auto-anticorps et, dans de rares cas, l'apparition d'un syndrome pseudolupique. Si un patient présente des symptômes évoquant un tel syndrome à la suite d'un traitement par REMICADE®, le traitement devrait être interrompu.

Le RÉSEAU DE PERFUSION REMICADE[MC]

Un réseau uniquement canadien composé de plus de 90 cliniques qui complémentent vos soins en offrant la surveillance médicale, la commodité, le confort et le soutien à vos patients REMICADE®.

Les femmes en âge de procréer doivent recourir à un moyen contraceptif efficace pendant le traitement par REMICADE® ainsi que pendant au moins 6 mois par la suite.

Les effets indésirables signalés le plus souvent tant lors des essais cliniques que dans les rapports de pharmacovigilance étaient les suivants : infections, réactions allergiques et réactions liées à la perfusion. La cause la plus fréquente d'abandon du traitement en cours d'essai clinique était les réactions liées à la perfusion. On a mis fin au traitement par REMICADE® chez environ 3 % des patients pour cause de réactions liées à la perfusion. Les réactions graves liées à la perfusion se sont produites chez moins de 1 % des patients.

Veuillez consulter la monographie du produit pour les renseignements thérapeutiques complets.

Références : 1. Monographie de REMICADE®, Centocor, Inc., Schering Canada inc., le 16 août 2006 **2.** Données internes, Centocor, Inc., Schering Canada inc.

SCHERING CANADA INC.
3535, route Transcanadienne, Pointe-Claire (Québec) H9R 1B4

[MD]La marque déposée REMICADE® et le RÉSEAU DE PERFUSION REMICADE[MC] sont la propriété de Centocor, Inc. Schering Canada inc. en est l'usager licencié.
[MC]Marque de commerce en instance d'approbation par Centocor, Inc.

Membre R&D CCPP

La perfusion au service des patients
Remicade®
INFLIXIMAB

Le Patient Vol1#5-final555 14/01/2008 7:53 PM Page 30

Andrée Néron,
B. Pharm, D.P.H.

Madame Andrée Néron est pharmacienne en milieu hospitalier depuis de nombreuses années. Elle a travaillé au CHUM-Hôpital St-Luc avant de joindre l'équipe du Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke. Très tôt dans sa pratique, elle s'est intéressée au soulagement de la douleur. Passionnée et créative, elle innove constamment dans l'approche pour soulager les patients souffrant de douleur. Elle est membre de plusieurs associations professionnelles dont le Regroupement de pharmaciens ayant un intérêt pour les soins palliatifs.

Elle est aussi clinicienne associée à la Faculté de Pharmacie de l'Université de Montréal. Elle est conférencière et est aussi l'auteure de nombreux articles et chapitres de livres.

M[me] Néron est la rédactrice en chef pour la nouvelle édition (4[e]) du Guide pratique de soins palliatifs, à paraître en 2008. Elle est également l'auteure du programme de formation en ligne sur la douleur et les soins palliatifs (programme de formation Elitis Pharma accrédité par l'Ordre des pharmaciens du Québec).

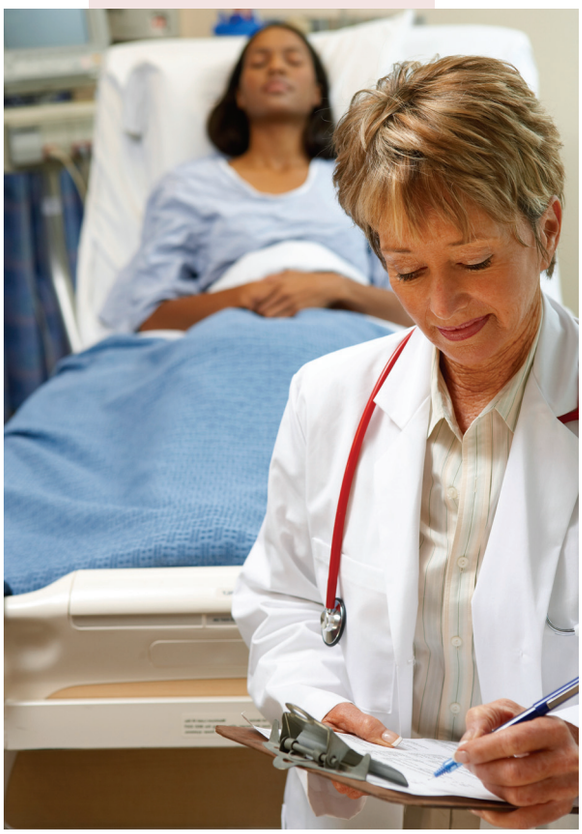
En 2006, elle a reçu le Prix d'Excellence du CHUS en reconnaissance de son engagement exceptionnel envers la clientèle du CHUS et de son esprit créatif et innovateur au quotidien.

PHARMACOTHÉRAPIE DE LA DOULEUR

MAL DANS SA PEAU

La douleur, cette inlassable alliée, a de tous les temps protégé les êtres vivants d'un danger imminent... *A fortiori*, on sait que l'absence de possibilité de ressentir la douleur est incompatible avec la vie à plus ou moins brève échéance. Or, on ne sait pas pourquoi et où, quelque part dans notre phylogenèse, la douleur a appris à s'imbriquer et à elle-même transcender ses fonctions primaires pour exister au-delà de son rôle d'alarme. Lorsqu'elle subsiste, elle peut perdurer pour accompagner une maladie grave et terminale ou encore pour devenir elle-même une implacable rivale.

Au-delà de la douleur et pour mieux larguer cette intruse, il faut tenter de débusquer « ***la souffrance*** » tapie aux tréfonds de l'âme. La souffrance, vibrant truisme de l'âme en détresse, peut souvent nous confondre. Si elle n'est pas considérée, elle peut mener à une augmentation ou à un ajout effréné d'actions mal dirigées (exemple, augmentation rapide de dose d'opiacé ne pouvant remplacer la compétence d'une aide spécialisée ou la réassurance venant des proches).



Le traitement pharmacologique fait partie d'une approche globale multimodale où toutes les dimensions sont prises en compte. Pour que cette modalité soit bénéfique, elle doit fonctionner en lien avec les autres possibilités de traitement et dans le respect des suggestions émanant des différents intervenants auprès du malade.

QUELQUES PRINCIPES POUR FACILITER LE SOULAGEMENT ET LE SUIVI DE LA DOULEUR

Établir une relation honnête dès le départ et expliquer les enjeux et les attentes face aux chances de succès; vérifier avec le malade quelles sont ses propres attentes afin de limiter les dégâts d'une déception profonde si les bienfaits obtenus sont en deçà de ce qu'il avait espéré en silence. Il nous faut accueillir et croire le patient et avoir la noblesse de référer le malade à un autre professionnel si le plan de match du départ ne cadre pas avec nos convictions personnelles.

S'assurer que le malade, l'aidant naturel, les autres professionnels qui gravitent autour du malade ont bien compris l'idée maîtresse du plan de soins.

Réévaluer le plan de match régulièrement afin de vérifier que les bienfaits persistent dans le temps et que l'équilibre est maintenu entre les bienfaits, les effets indésirables, la qualité de vie et la fonctionnalité.

S'assurer que le malade interprète bien le message qui a été transmis quant à la raison de prescription et la façon de prendre la médication (ceci est particulièrement important si le médicament est administré par voie non conventionnelle; exemple : préparation topique de nitroglycérine pour une fissure anale, solution orale de sucralfate pour une proctite post-radique ces formulations administrées par voie intra-rectale – risque de mauvaise interprétation à trois niveaux : le malade, le pharmacien qui pourrait facilement s'imaginer que le médecin était distrait lors de l'édiction de l'ordonnance, l'infirmière ou l'aidant naturel qui pourrait penser de même).

Valider de façon périodique la disparité ou la concordance entre ce que l'on pense que le patient a compris, ce que le patient vous traduit et ce qu'il a compris en réalité.

Les échelles de douleur, même validées et même simples à nos yeux, ne sont pas toujours comprises par les malades. Il faut trouver un moyen de communication efficace et fiable nous permettant de suivre le malade devant nous. L'échelle de douleur, même comprise, peut devenir l'objet d'une distance qui s'établit entre le malade et le soignant. Si elle est utilisée à outrance et si, pour le malade, elle est le signe qu'il n'est pas cru, il est inapproprié de se battre avec un malade aux prises avec une douleur fulgurante qui le rend muet pour un obtenir une cote magique sur 10 avant de lui promettre une entredose. Ceci peut être perçu comme infantilisant. La mémoire de la douleur n'est sans doute pas parfaite, mais le malade saura traduire son expérience lorsqu'il sera apaisé. Les évaluations chiffrées rappellent aussi à certaines personnes le stress d'une évaluation de performance périodique au travail. Il est donc important d'expliquer clairement au patient l'objectif de cet outil.

Les échelles, le plus souvent, n'évaluent qu'une dimension de la douleur, soit son « intensité ». Elles

Le Patient Vol1#5-final555 14/01/2008 7:53 PM Page 31

ne remplacent pas le besoin de qualifier, considérer et respecter les autres attributs (type, localisation, qualité, comportement dans le temps, facteurs d'aggravation et d'apaisement) si l'on veut optimaliser l'efficacité des traitements.

Revalider le plan de traitement lorsque le malade a obtenu un soulagement optimal pour une longue durée (3 à 6 mois) afin d'éviter de poursuivre des médicaments qui n'ont peut-être plus leur utilité (douleur évanescente, douleur changeante).

LES OPIOÏDES (ou opiacés)

Les opioïdes, avec leurs 7000 ans d'âge, font partie de l'histoire de l'Homme et constituent le « fer de lance » du traitement de la douleur. Ils ont tour à tour été longtemps librement employés puis frappés d'interdit, suivi à nouveau d'un certain laxisme dans l'usage que l'on en a fait. Aujourd'hui, la pratique d'une médecine de la douleur et la conscience des certitudes et incertitudes, quant à leur utilisation à long terme, permet la rédaction de prescription dans un souci global d'aider sans nuire (suivi étroit de la condition clinique, du bilan hormonal, fonctionnalité, paramètres biopsychosociaux, équilibre psychique).

Le prescripteur n'est pas à l'abri des polémiques désarçonnantes qui reprennent de la vigueur au moindre faux pas (pour ne citer que l'enquête du coroner entourant le décès d'un homme dans la quarantaine suite à l'administration d'un opiacé et qui en a écorché quelques-uns embrigadés dans leurs craintes à prescrire. Rappelons que le but de cette enquête est de permettre une avancée dans la gestion des risques sans en faire payer l'addition à nos patients qui ont besoin de ces médicaments. Apprenons à devenir encore meilleurs, plutôt que de baisser les bras. Les opiacés sont efficaces pour le soulagement des algies nociceptives somatiques et viscérales. Ils exercent également leur bienfait sur la douleur neuropathique, mais ils nécessitent la prise de doses plus élevées.

SPÉCIFICATIONS ET PARTICULARITÉS

Il existe des guides d'équivalence thérapeutique lorsque l'on veut procéder à une rotation d'opiacé. Il faut se rappeler que ces guides, souvent réalisés dans des contextes d'administration d'une ou quelques doses et pour une douleur aiguë ou chronique, ne sont valables que pour choisir la première dose d'un agent lorsque l'on veut changer de produit ou lorsque l'on veut changer de voie d'administration.

Lorsque qu'un patient est bien soulagé avec le premier agent mais qu'il éprouve des effets indésirables, il est sage de prescrire 50 à 70 % de la dose calculée du nouvel agent choisi pour les premières doses. La dose administrée doit être évaluée et le schéma thérapeutique individualisé selon le contexte clinique.

Il est important de choisir un agent ainsi qu'un régime posologique correspondant à l'intensité de la douleur. Il n'est malheureusement pas rare de constater que les ordonnances édictées sont le reflet des acquis transmis de patrons à résidents pour des situations types; ceci exposant une catégorie de patients à un soulagement insuffisant, l'inverse étant aussi vrai. Encore un mot ici pour mentionner que même si elle est encore utilisée de nos jours, la mépéridine n'a plus sa place dans le soulagement de la douleur. En voici les principales raisons :

- peu de puissance analgésique;
- une durée d'action trop courte chez les jeunes patients qui doivent en recevoir souvent, et allongée chez les personnes âgées;
- un métabolite actif toxique moins puissant que la mépéridine et qui s'accumule;
- ↓ seuil de convulsion;
- effets euphorisants (effet recherché par les toxicomanes);
- libération d'histamine occasionnant de la démangeaison et de l'hypotension.

Ce médicament peut parfois être utilisé lorsqu'un malade ne tolère rien d'autre (exceptionnel) ou que le patient retire les bienfaits des propriétés anesthésiques locales du produit – demande une surveillance plus étroite.

Les personnes âgées, débilités, obèses, souffrant de problèmes respiratoires, d'instabilité hémodynamique, d'insuffisance rénale ou hépatique avancée, de trouble neurologique, ou d'éthylisme actuel, peuvent être plus sensibles à l'effet des opiacés et des doses plus faibles que les doses de départ standards sont recommandées. Commencer à petites doses : il n'y a pas de dose universelle, mais il est sage de débuter avec une dose d'au moins 50 % inférieure à celle de la dose standard habituelle. Il faut réévaluer plus souvent (au moins au début) et cela malgré que les ajustements sont plus espacés dans le temps que pour une personne sans comorbidité ou d'âge moyen.

De façon générale, la dose correspondante d'un opiacé administré par voie parentérale est deux fois moindre que celle administrée par voie orale (exemple : morphine 5 mg par voie orale est équivalent à 2,5 mg administré par voie sous-cutanée).

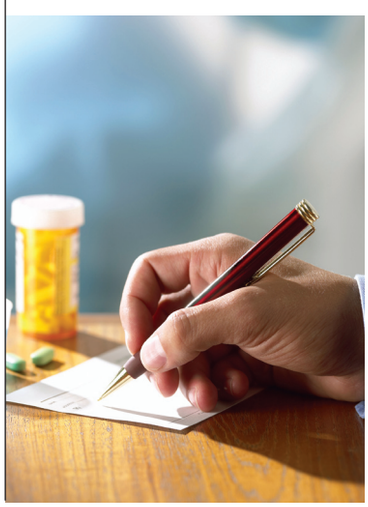
LES ENTREDOSES

L'entredose est une dose supplémentaire d'analgésique disponible, au besoin, pour le patient n'étant pas soulagé de façon optimale par des prises régulières ou pour celui souffrant de percées de douleur

PRINCIPALES INDICATIONS DE LA PRESCRIPTION D'OPIACÉS

- Soulagement de la douleur reliée au cancer
- Soulagement de la douleur nociceptive (somatique, viscérale)
- Soulagement de la douleur neuropathique
- Soulagement de la douleur non cancéreuse, en l'absence de traitement curatif particulier pour un problème donné de douleur chronique, quand d'autres formes de traitement, après un essai *raisonnable*, n'ont pas permis d'améliorer l'état du patient ou ses capacités fonctionnelles suivant un *continuum méthodique* depuis le traitement le moins effractif.

« Le traitement pharmacologique fait partie d'une approche globale multimodale où toutes les dimensions sont prises en compte. Pour que cette modalité soit bénéfique, elle doit fonctionner en lien avec les autres possibilités de traitement et dans le respect des suggestions émanant des différents intervenants auprès du malade. »



Le Patient Vol1#5-final555 14/01/2008 7:53 PM Page 32

reliées à certaines activités. On ne répétera jamais assez que les opiacés ne possèdent pas d'effet anxiolytique et qu'il est donc de mauvaise vogue de prescrire l'entredose autrement que pour soulager la douleur (ou rarement la détresse respiratoire). Elle ne calmera ni l'angoisse, ni l'anxiété. Au surplus, elle fera dormir le patient ou le rendra somnolent ou obnubilé ou, au pire, le rendra méfiant. L'entredose ne prendra jamais la place d'une oreille humaine et attentive dans ce contexte. Dans une situation de soins palliatifs, elle est administrée aussi souvent que nécessaire en respectant le pic d'action de la forme à libération rapide, c'est-à-dire aux heures prn (per os) ou aux 30 minutes prn (s.c.) lorsque le patient est hospitalisé. Cet intervalle est habituellement plus long pour un malade en milieu communautaire parce que la surveillance n'est pas la même. Dans une situation de douleur chronique non cancéreuse, la prise d'entredose sous forme d'opiacé n'est habituellement pas encouragée. Le nombre d'entredose est le plus souvent très limité (voire absent) en raison du profil de la douleur, de la durée de la douleur, des cadres fonctionnels d'un malade, qui très souvent retourne au travail, et bien sûr en raison des limites d'efficacité et des tabous. Il ne s'agit pas que de prévoir les entredoses, mais également d'en vérifier les bienfaits. Plusieurs malades souffrent de plusieurs types de douleur et il n'est pas rare de constater que l'entredose peut différemment être efficace. L'importance de ceci est mis en lumière lors de l'ajustement de la dose d'opiacé de base.

L'entredose correspond environ à 10 à 15 % de la dose quotidienne totale sur 24 heures de l'opiacé de base. Tout comme la dose régulière, l'entredose doit être réévaluée en fonction du soulagement de la douleur et doit correspondre au besoin et au soulagement exprimés par le malade. L'entredose doit être ajustée lors de la majoration de la dose d'opiacé régulière. Cependant, si l'entredose soulage bien le patient sans effet indésirable, il n'est peut-être pas nécessaire de la majorer.

« Il est important de choisir un agent ainsi qu'un régime posologique correspondant à l'intensité de la douleur. Il n'est malheureusement pas rare de constater que les ordonnances édictées sont le reflet des acquis transmis de patrons à résidents pour des situations types; ceci exposant une catégorie de patients à un soulagement insuffisant, l'inverse étant aussi vrai. »

LES COANALGÉSIQUES

Puisque les opiacés ne sont pas efficaces pour tous les types de douleur et que tous les patients ne sont éligibles à une prise d'opiacés ou à une prise optimale d'opiacés, il est souvent nécessaire de combiner ou de substituer ces agents à d'autres substances possédant des vertus analgésiques. Diverses causes peuvent contribuer à la douleur et il n'est pas surprenant que la réponse à la médication varie grandement parmi les malades. Une réponse partielle à un traitement individuel est commune et la combinaison de traitements avec deux ou plusieurs médicaments possédant des mécanismes d'action différents peut être considérée.

Le choix est orienté par l'efficacité, les effets indésirables, le type et la qualité des symptômes objectivés ainsi que par les co-morbidités et les caractéristiques particulières du malade.

Les anti-inflammatoires, les corticostéroïdes, le tramadol, les antidépresseurs, les anticonvulsivants, la kétamine, les anesthésiques locaux, la clonidine, le baclofène, la calcitonine, les biphosphonates, les cannabinoïdes, les antiarythmiques, font partie des agents que l'on peut utiliser avec circonspection en harmonie dans un plan de traitement qui considère toutes les possibilités pharmacologiques et non pharmacologiques.

Plusieurs patients, particulièrement ceux affectés par des symptômes localisés, peuvent bénéficier d'un traitement local (préparations magistrales).

On peut parfois profiter de certains contextes et prescrire à bien en visant deux buts thérapeutiques. À titre d'exemple, le contrepoids des effets indésirables devenus désirés au fil des situations cliniques :

L'augmentation de poids reliée à la prise de gabapentine et de prégabaline, parfois importante et inquiétante pour ces patients soucieux de leur apparence ou menés aux abords de l'hypertension, mais plus que bien acceptée par les malades en soins palliatifs (symbolique). Bien perçue par un malade en fin de vie, mais mal reçue par Monique, 40 ans aux prises avec une douleur chronique, qui vit mal son changement d'apparence et qui, pour compenser, se met à grignoter un peu plutôt que de bien manger (plus souvent et moins), ce qui ne fait qu'envenimer la situation d'un organisme qui fonctionne en mode « réserves ».

Le topiramate, coanalgésique optionnel, parfois bien efficace, souvent insatisfaisant. Bien accueillie par Josée, la migraineuse, qui a gagné en soulagement

et qui tolère de façon magnifique une perte de poids tant désirée et qui se maintient sans privation et sans trop de trouble de concentration, mais gare aux effets métaboliques qu'il faut surveiller (oligohidrose, acidose métabolique, myopie ou glaucome aigu, néphrolithiase). Mais pour Joseph, 60 ans, qui souffre d'une néoplasie ayant entraîné une perte de poids de plus de 25 kilos et présentant des troubles de l'humeur (dépression situationnelle), le topiramate n'est sans doute pas le meilleur choix.

Marie 76 ans, atteinte d'un néo du sein métastatique, qui n'a pas obtenu le soulagement escompté avec le traitement de radiothérapie sur sa côte douloureuse, mais qui retire un bienfait avec l'application d'un mélange d'ibuprofène et de lidocaïne topique. Il faut toutefois la surveiller de près parce qu'elle vous a dit avoir quelques dérangements gastriques depuis ce nouveau traitement (tout n'est pas parfait et les préparations analgésiques topiques ne sont pas une garantie qu'il n'y aura aucun effet indésirable).

Philippe 38 ans, paraplégique depuis 20 ans. Il a toujours maîtrisé sa spasticité et ses urgences urinaires avec la médication systémique, mais il avoue également qu'une bonne partie du soulagement provient des 3 à 4 joints de marijuana qu'il consomme quotidiennement (en partie ou totalement). Aux prises avec une douleur neuropathique extrême secondaire à une néoplasie de la vessie envahissante et devant le peu de succès des coanalgésiques classiques, il pourrait être de bonne pratique de tenter un essai avec un cannabinoïde homologué, soit nabilone [Cesamet[MD]] : instauration du traitement petites doses de 0,25 mg à 1 mg die - possibilité de fractionner doses avec une préparation magistrale d'une solution à 0,5mg/5ml de sirop simple; dronabinol [Marinol[MD]] : capsules de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, mais non couvert par le régime d'Assurance maladie du Québec (médicament d'exception). Tetranabinex – mélange – delta-9-tétrahydrocannabinol – 27 mg/ml et cannabidiol – 25 mg/ml [Sativex[MD]] : autorisation « conditionnelle » au Canada pour la sclérose en plaques et traitement d'appoint pour douleur modérée à grave reliée au cancer (études en cours aux États-Unis et au Canada, non couvert par le régime d'Assurance maladie du Québec) rares cas de demande de « ***patient d'exception*** » acceptés.

Maurice, 81 ans, qui n'a plus de somnolence indue depuis que la dose d'hydromorphone a été ajustée à la baisse et qui déambule dans les corridors depuis que sa douleur fracturaire est soulagée par l'emploi d'une préparation topique à base lidocaïne et de kétamine.

Les considérations économiques voulant nous faire vérifier la capacité du patient à payer ce que l'on suggère comme choix de traitement sont plus que pertinentes dans un contexte de soins en milieu hospitalier en vue d'un continuum de soins extra-muros au congé du malade (il faut parfois prendre les devants et argumenter avec les tiers payants – RAMQ ou assurance privée). Il ne sert à rien d'envisager un traitement, aussi efficace puisse-t-il être, si aucune possibilité de paiement n'est possible à l'issue du séjour à l'hôpital.

Enfin, il nous faut communiquer entre collègues pour éviter les écueils des insuccès des congés trop vite signés, ce n'est qu'ainsi que le continuum des soins s'en sortira gagnant.

Il nous faut aussi avoir l'esprit assez plastique pour sortir des cadres d'une médecine uniquement basée sur la preuve généralisée (sans en exagérer le décloisonnement) pour voir l'évidence criante du besoin d'adapter la médecine à un malade qui sort de cette norme (innover pour mieux aider sans nuire).

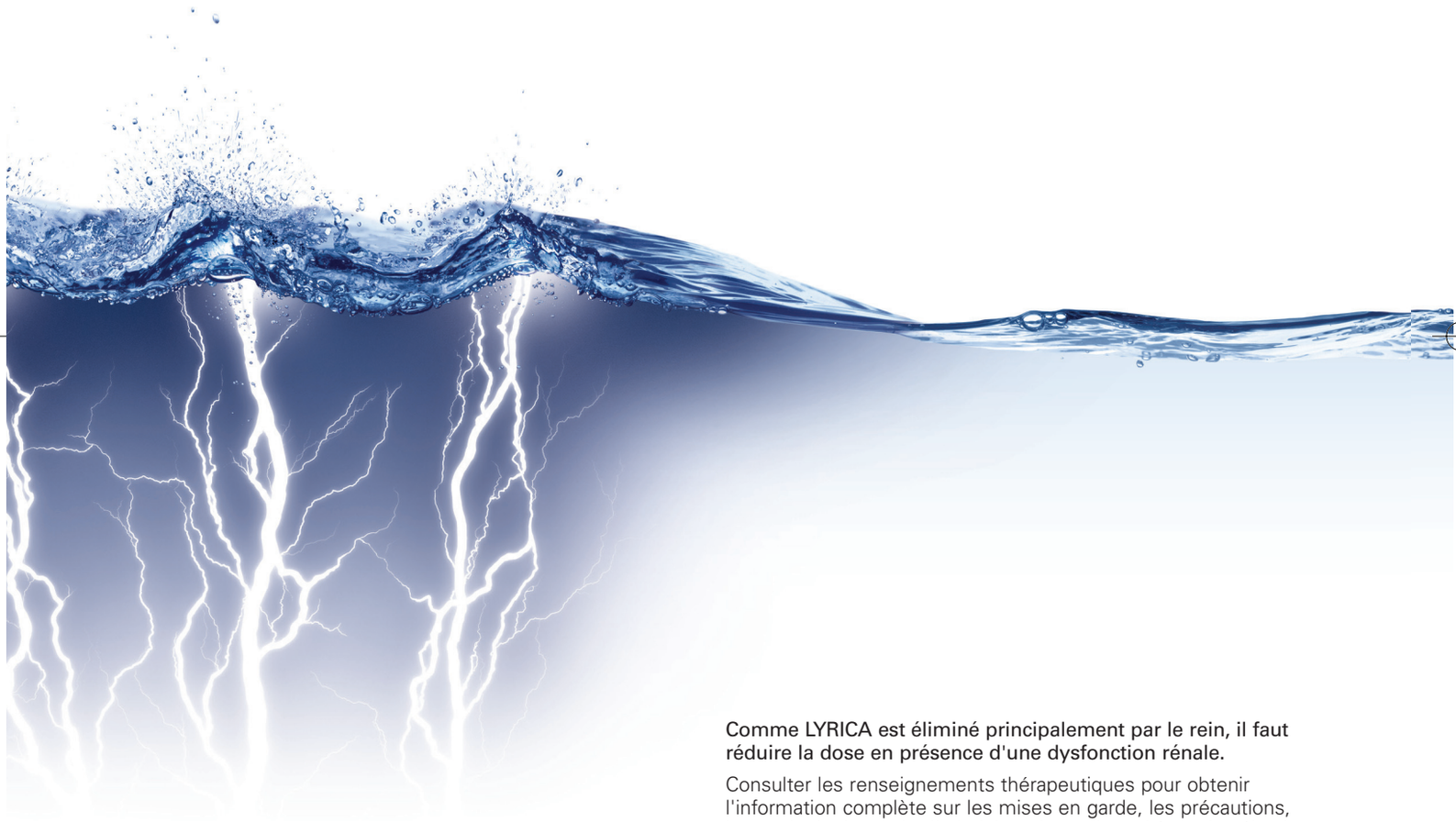
La préoccupation d'apporter un bien pharmacothérapeutique, l'obsession de demeurer profondément humain et fidèle aux principes de l'éthique, et enfin la volonté de transmettre nos expériences, bonnes et mauvaises, afin que nos successeurs puissent faire mieux que nous. Voilà un bon point de départ.

Dans bien des cas, nous pouvons efficacement soulager en sachant choisir nos façons d'intervenir. Les analgésiques prescrits adéquatement permettent d'apaiser certaines souffrances physiques. ■

« Il ne sert à rien d'envisager un traitement, aussi efficace puisse-t-il être, si aucune possibilité de paiement n'est possible à l'issue du séjour à l'hôpital. »

Le Patient Vol1#5-final555 14/01/2008 7:53 PM Page 34

La douleur neuropathique
Foudroyé de l'intérieur



LYRICA (prégabaline) est un analgésique indiqué pour le traitement de la douleur neuropathique associée à la neuropathie diabétique périphérique (NDP) et à la névralgie postzostérienne (NPZ).

LYRICA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant.

Les effets indésirables signalés le plus souvent (fréquence 2 fois plus élevée qu'avec le placebo) chez les patients souffrant de NPZ ou de NDP étaient proportionnels à la dose dans l'intervalle posologique recommandé de 150 mg/jour à 600 mg/jour et ont été les suivants : étourdissements (9,0 - 37,0 %), somnolence (6,1 - 24,7 %), œdème périphérique (6,1 - 16,2 %) et sécheresse buccale (1,9 - 14,9 %).

Comme LYRICA est éliminé principalement par le rein, il faut réduire la dose en présence d'une dysfonction rénale.

Consulter les renseignements thérapeutiques pour obtenir l'information complète sur les mises en garde, les précautions, la posologie, le mode d'administration et les critères de sélection des patients.

†Essai multicentrique d'une durée de 12 semaines, mené à double insu avec placebo après répartition aléatoire de 338 patients souffrant de douleur neuropathique (NDP [n = 249]; NPZ [n = 89]). Une différence significative a été observée par rapport au placebo dans tout l'intervalle posologique flexible de 150 à 600 mg/jour ($p \leq 0,05$ pour les semaines 2 et 3 et $p \leq 0,01$ pour les semaines 4 à 12) et à la dose quotidienne fixe de 600 mg ($p \leq 0,05$ pour la 1re semaine et $p \leq 0,01$ pour les semaines 2 à 12).

‡Essai multicentrique d'une durée de 13 semaines, mené à double insu avec placebo auprès de 368 patients souffrant de NPZ. La première semaine, on a observé une différence significative en ce qui a trait au soulagement de la douleur par rapport au placebo à toutes les doses : 150 mg/jour, 300 mg/jour et 600 mg/jour, $p < 0,001$. Lors des évaluations prévues (semaines 1 à 13 et fin de l'étude), on a également observé une atténuation des perturbations du sommeil avec les trois doses ($p < 0,01$ vs placebo).

Pr LYRICA MD

Un soulagement puissant de la douleur

Puissant.

Effet rapide. Soulagement soutenu.

- Un soulagement puissant de la douleur neuropathique associée à la NDP et à la NPZ (diminution de la douleur ≥ 50 %) observé chez 48,2 % des patients (24,2 % pour le placebo, $p < 0{,}001$)[2†]
- Un soulagement rapide de la douleur neuropathique associée à la NPZ dès la première semaine[3,4‡]
- Un soulagement soutenu de la douleur neuropathique démontré sur une période de 3 mois[2†]
- Une atténuation rapide et soutenue des perturbations du sommeil causées par la NPZ[3,4‡]

Pfizer
*Vers un monde en meilleure santé*MC

© 2008
Pfizer Canada Inc.
Kirkland (Québec)
H9J 2M5

MC Pfizer Inc, utilisée sous licence
LYRICAMD, C.P. Pharmaceuticals International C.V. /
Pfizer Canada Inc., licencié

CCPP
Membre
R&D

Pr LYRICA MD
PRÉGABALINE
Effet rapide. Soulagement soutenu.

Le Patient Vol1#5-final555 14/01/2008 7:53 PM Page 36

Serge Marchand,
Pharmacien,
Professeur faculté de médecine de l'Université de Sherbrooke

NEUROPHYSIOLOGIE DU DÉVELOPPEMENT ET DU TRAITEMENT DE LA DOULEUR

La douleur est un phénomène complexe qui est le résultat de l'intégration de mécanismes excitateurs et inhibiteurs. Nous sommes loin de l'époque ou l'on expliquait la douleur de façon linéaire par la simple transmission d'un signal nociceptif périphérique vers une perception de la douleur par les centres supérieurs. En effet, il n'est pas rare qu'un patient se présente en clinique avec une douleur qui persiste depuis plusieurs mois sans que nous puissions en identifier l'origine somatique.

« Il n'est pas rare qu'un patient se présente en clinique avec une douleur qui persiste depuis plusieurs mois sans que nous puissions en identifier l'origine somatique. »

Nous savons maintenant que la douleur persistante peut avoir plusieurs origines qui se regroupent sous deux grandes divisions : les douleurs nociceptives ou neurogènes (**Tableau 1**). Les douleurs dites nociceptives sont généralement des douleurs aiguës qui s'expliquent par une lésion ou une inflammation tissulaire qui provoquera le recrutement des afférences nociceptives et la perception de douleur. De façon générale, le traitement consistera en l'élimination de la source de stimulation nociceptive qui peut être de nature mécanique ou inflammatoire et somatique ou viscérale. Les douleurs neurogènes s'expliquent par une activité du système nerveux central qui peut soit amplifier les afférences nociceptives ou encore être responsable de douleurs d'origines centrales sans que nous puissions identifier de lésion périphérique. La composante neurogène de la douleur est un facteur déterminant de la chronicisation de la douleur. C'est le cas des douleurs dites fonctionnelles ou seul un dérèglement central des systèmes responsables de la modulation de la douleur semble pouvoir expliquer des douleurs diffuses comme dans le cas de la fibromyalgie ou encore des douleurs sur un hémicorps comme dans le syndrome thalamique. Comme nous pouvons le voir dans le **Tableau 1**, les traitements pharmacologiques de la douleur seront différents selon que la douleur est somatique ou neurogène.

MÉCANISMES ENDOGÈNES DE MODULATION DE LA DOULEUR

Il existe une littérature scientifique importante qui témoigne du rôle déterminant des mécanismes endogènes excitateurs et inhibiteurs dans le développement et la persistance de certaines douleurs douleur. Une meilleure connaissance de ces mécanismes permet de mieux comprendre les mécanismes de différentes classes d'analgésiques, mais aussi comment certains dérèglements de ces mécanismes peuvent prédisposer au développement et la persistance de certaines douleurs chroniques.

Dans cet article, nous aborderons les bases des mécanismes endogènes excitateurs et inhibiteurs de la douleur, ainsi que les retombées cliniques de ces connaissances. Afin d'en faciliter la description et de la rendre plus pratique, nous diviserons nos systèmes endogènes de modulation de la douleur en quatre niveaux du système nerveux central. La périphérie, le niveau spinal, le tronc cérébral et le cortex (**Figure 1**). Nous aborderons chacun de ces niveaux pour les mécanismes excitateurs qui sont responsables d'une augmentation de l'activité nociceptive au niveau central. Ces mécanismes excitateurs peuvent être responsables de certaines douleurs dont l'origine est purement centrale, comme certaines douleurs suite à des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ou des lésions de la moelle. Les trois niveaux du système nerveux central seront aussi abordés pour les mécanismes inhibiteurs. Ces mécanismes inhibiteurs endogènes jouent aussi un rôle important dans le contrôle de la douleur et le

Le Patient Vol1#5-final555 14/01/2008 7:53 PM Page 37

Tableau 1 : **CLASSIFICATION MÉCANISTIQUE DES DOULEURS**

TYPE DE DOULEUR		CARACTÉRISTIQUES	MÉCANISMES	EXEMPLES DE CLASSE DE TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES
NOCICEPTIVE	**Somatique** (lacération, fracture postopératoire…)	Douleur superficielle ou profonde, réflexe nociceptif et réponse autonomique	Stimulation mécanique, thermique ou chimique	Acétaminophène bloqueurs Na+ AINS, stéroïdiens opioïdes
	Viscérale (Colite, cystite…)	Constante ou crampiforme. Mal localisée (référée) et réponse autonomique	Distension des viscères	AINS (plus rarement stéroïdiens) COXIB Antispasmodiques
	Inflammatoire (lésions cutanées, viscérales, arthrite…)	Douleur spontanée (lourde, diffuse), Hypersensibilité, hyperalgésie et allodynie	Associée à des lésions tissulaires et de l'inflammation	AINS, stéroïdes COXIB
NEUROGÈNE	**Causalgies** (névralgie, sciatalgie, lésion spinale, lésion thalamique…)	Douleur spontanée, paroxystique, hyperalgésie, allodynie	Lésion du système nerveux périphérique ou central	Bloqueur canaux calciques, GABAergique, anti-NMDA anticonvulsivants, opioïdes antidépresseurs tricycliques
	Fonctionnelle (fibromyalgie, syndrome thalamique…)	Douleur spontanée, diffuse, profonde. hyperalgésie, allodynie	Hyperactivation centrale ou perte d'inhibition des voies nociceptives	Antidépresseurs (5HT, NA), anticonvulsivants, opioïdes, cannabinoïdes

Tableau 1 – Dans ce tableau, nous avons un aperçu des différents types de douleur, des caractéristiques de chacun de ces types de douleur, des mécanismes proposés ainsi que des exemples de traitements pharmacologiques associés à chacun d'entre eux.

maintien de l'homéostasie sensorielle. Ce sont de puissants systèmes analgésiques endogènes qui peuvent être localisés ou au contraire diffus. Un déficit de ces mécanismes pourrait permettre de mieux comprendre expliquer certaines douleurs diffuses comme la fibromyalgie.

MÉCANISMES EXCITATEURS : LE DÉVELOPPEMENT ET LA PERSISTANCE DE LA DOULEUR CHRONIQUE

Mécanismes excitateurs périphériques

Dès le début de la stimulation en périphérie, les mécanismes de défense de l'organisme participent activement à l'activité nociceptive. De nombreuses substances sont relâchées suite à une blessure, dont certaines par les cellules sanguines (bradykinines, prostaglandines, histamine, sérotonine, adénosine triphosphate), mais aussi par les cellules macrophages (interleukines, interféron, facteurs de croissance tumorale ou TNF). La substance P et le peptide lié à la calcitonine (CGRP), qui sont généralement associés à l'activité nerveuse nociceptive dans le système nerveux central, jouent aussi un rôle important dans les mécanismes périphériques de la nociception en émettant des substances pro-inflammatoires vers la périphérie, favorisant donc une inflammation neurogène. L'utilisation des anti-inflammatoires agit directement sur ces mécanismes pro-nociceptifs. L'utilisation d'analgésiques qui n'ont pas de propriété anti-inflammatoire directe participerait aussi à la réduction de l'inflammation en réduisant la composante inflammatoire d'origine neurogène.

Mécanismes excitateurs spinaux

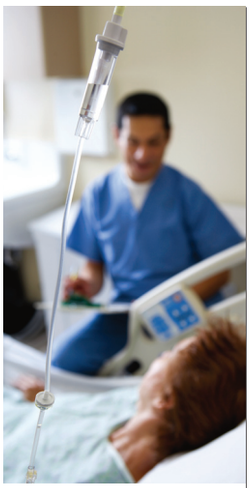
Au niveau spinal, une hyperactivation des afférences nociceptives peut conduire à une sensibilisation des neurones secondaires, connue sous le terme anglais de « *Windup* ». Ce phénomène s'explique en partie par l'activité des récepteurs NMDA qui produisent une sensibilisation de ces neurones de conduction nociceptive de la moelle qui, suite à une activité nociceptive intense et prolongée, s'activeront suite à des stimulations non douloureuses (allodynie) ou auront une activité exagérée suite à des stimulations douloureuses (hyperalgésie).

Dans certaines conditions de douleurs neuropathiques, les neurones secondaires peuvent présenter des activités spontanées sans stimulation nociceptive ou persistante suite à des stimulations nociceptives ou même non nociceptives, ce qui en rendra le diagnostic encore plus complexe.

Mécanismes inhibiteurs spinaux

Depuis la célèbre théorie du portillon, la modulation des informations nociceptives, dès leur entrée

« La douleur persistante peut avoir plusieurs origines qui se regroupent sous deux grandes divisions : les douleurs nociceptives ou neurogènes. »



dans la moelle, est bien documentée. Dans cette théorie, Melzack et Wall proposaient que la stimulation sélective des afférences à gros calibre, fibres Aβ, recrute des interneurones inhibiteurs dans la substance gélatineuse des cornes postérieures de la moelle. C'est à partir de la théorie du portillon que des approches analgésiques comme le TENS ou la stimulation des cordons postérieurs de la moelle ont été développées. Il est intéressant de souligner que certaines douleurs impliquant des réponses allodyniques et hyperalgésiques peuvent résulter d'une perte des inhibiteurs toniques de la moelle.

Mécanismes excitateurs descendants

Des mécanismes excitateurs existent aussi au niveau supraspinal. Des contrôles facilitateurs descendants issus du tronc cérébral peuvent exacerber les conséquences d'une stimulation nociceptive. Cette notion résulte de la mise en évidence de cellules « *ON* » dont l'activité augmente et des cellules « *OFF* » du tronc cérébral dont l'activité est interrompue juste avant une activité nociceptive. Ce phénomène excitateur descendant peut produire une exacerbation diffuse de l'activité nociceptive et augmenter l'intensité et la durée de la douleur suite à une stimulation nociceptive.

Ces mécanismes excitateurs jouent probablement un rôle d'alerte pour que nous évitions certaines stimulations potentiellement dangereuses pour l'organisme. Malheureusement, un dérèglement de ces mécanismes peut contribuer aux douleurs d'origine centrale.

Mécanismes inhibiteurs descendants

Il est bien documenté que les afférences nociceptives peuvent aussi recruter de puissants systèmes inhibiteurs descendants, ou contrôles inhibiteurs diffus nociceptif (CIDN). Ce modèle s'appuie sur l'observation qu'une stimulation nociceptive localisée peut induire une hypoalgésie généralisée du reste du corps (*i.e.* analgésie par contre-irritation). Des études de lésion de la voie inhibitrice descendante chez l'animal suggèrent que le CIDN exerce une inhibition tonique du message nociceptif. Certaines conditions cliniques impliqueraient un déficit des systèmes inhibiteurs qui se traduirait par des douleurs spontanées et une hyperalgésie généralisée. Par exemple, des études récentes supportent qu'un déficit de ce système inhibiteur soit à l'origine des douleurs diffuses de certaines douleurs chroniques comme la fibromyalgie.

Mécanismes excitateurs des centres supérieurs

Nous savons que les facteurs psychologiques sont importants dans la douleur chronique, mais il peut sembler moins évident qu'ils peuvent aussi jouer un rôle dans son développement. Par exemple, il est bien documenté que des facteurs comme l'anxiété, le stress ou une attitude catastrophique suite à une blessure font partie des éléments qui augmentent la probabilité de la chronicisation d'une douleur.

Ces dernières années ont été effervescentes pour l'évolution des connaissances sur le rôle des régions corticales impliquées dans la douleur. En effet, plusieurs régions corticales reçoivent le message nociceptif et interagiraient entre elles pour produire l'expérience multidimensionnelle complexe de la douleur. Le développement des techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle a permis de démontrer que les manipulations cognitives influencent la perception de la douleur. Dans une étude récente, nous avons démontré que l'effet analgésique du CIDN était complètement absent chez les sujets ayant des attentes d'hyperalgésie[1]. Ces résultats démontrent que les mécanismes de contrôle descendant de l'activité nociceptive agissent sous l'influence régulatrice des centres supérieurs en fonction de différents facteurs psychologiques. Il en va probablement de même pour les effets analgésiques pharmacologiques qui seront modulés par les attentes des patients.

L'effet contraire du placebo, l'effet nocebo, qui consiste en des effets négatifs suite aux attentes face à un traitement, peuvent aussi jouer un rôle dominant dans la perception de la douleur. Quoiqu'il n'ait pas été aussi étudié, l'effet nocebo a des bases physiologiques aussi solides que celles de l'effet placebo. La présentation des effets secondaires potentiels d'un traitement peuvent en augmenter l'occurrence. Il en va de même pour un diagnostic imprécis ou trop hâtif qui pourrait augmenter les symptômes chez un patient.

Mécanismes inhibiteurs des centres supérieurs

Les études sur l'effet placebo mettent également en lumière la relation étroite entre la cognition et la douleur. Il est connu depuis maintenant plusieurs décennies que l'analgésie placebo peut être renversée par la naloxone, un antagoniste opioïdergique. Ces observations impliquent que l'effet placebo s'explique au moins en partie par le relâchement de substances opioïdergiques endogènes (*i.e.* endorphines). Ce qui est moins connu c'est que l'effet placebo peut : 1) être non opioïdergique s'il est conditionné avec un analgésique non opioïdergique (exemple : AINS); 2) être local ou diffus selon le conditionnement et les attentes du patient; 3) persister plusieurs mois après la fin du traitement; et 4) continuer à accompagner un traitement récurrent pendant plusieurs années.

« L'impact de divers facteurs psychologiques (cognitifs et émotifs) sur la douleur aiguë et chronique témoigne également de l'implication fondamentale des centres supérieurs dans la régulation de la douleur ».

L'effet placebo et l'effet nocebo sont des réalités cliniques auxquelles aucun traitement ne peut échapper. Une meilleure compréhension de l'importance des facteurs cognitifs dans le traitement de la douleur permet de mieux orienter les attentes du patient et de potentialiser l'effet du traitement en réduisant les effets indésirables. Ces effets reflètent la grande flexibilité des mécanismes de régulation de la douleur et leurs interactions à tous les niveaux du système nerveux central.

APPROCHE MÉCANISTE DU TRAITEMENT DE LA DOULEUR

Il est possible d'appliquer ces connaissances des mécanismes endogènes de transmission et de contrôle de la douleur. Premièrement, l'identification du type de douleur permet de mieux cibler le traitement. Pour les douleurs nociceptives, un traitement anti-inflammatoire et/ou analgésique systémique ou topique serait recommandé. Pour les douleurs neurogènes, on tentera soit de réduire l'hyperactivité des neurones nociceptifs, par exemple en utilisant des anticonvulsivants ou encore d'augmenter l'activité des mécanismes inhibiteurs endogènes par l'utilisation de sérotoninergiques ou de noradrénergiques. Nous avons la chance d'avoir de nouveaux outils qui aide à la différentiation entre douleur nociceptives et neurogènes. C'est le cas du DN4[2], qui est un questionnaire simple et efficace qui permet de déterminer rapidement si la douleur est nociceptive ou neuropathique.

Dans le cas des douleurs chroniques, la situation est encore plus complexe. Il est fréquent que la douleur soit d'origine centrale, ce qui exigera l'application de traitements qui agiront sur les mécanismes centraux comme les récepteurs opioïdergiques, glutaminergiques ou GABAergiques ou encore sur les canaux calciques ou sodiques. De plus, l'origine centrale peut aussi impliquer des dysfonctions des mécanismes descendants de contrôle de la douleur.

L'impact de divers facteurs psychologiques (cognitifs et émotifs) sur la douleur aiguë et chronique témoigne également de l'implication fondamentale des centres supérieurs dans la régulation de la douleur. Sur le plan clinique, le stress, la perception subjective de la douleur, la conviction d'être gravement malade, l'anxiété et d'autres états affectifs négatifs sont autant de facteurs qui prédisent le développement de la douleur chronique. Cette association incontournable reflète vraisemblablement l'impact de ces systèmes de régulation sur les mécanismes de plasticité centrale maladaptative qui contribuent au développement de la douleur chronique.

Ces mécanismes physiologiques et neurochimiques de sensibilisation spinale et supraspinale pourraient entraîner une modification de l'organisation des circuits neuronaux et contribuer au développement et au maintien de la douleur chronique.

Mieux comprendre les mécanismes excitateurs et inhibiteurs descendants permet de mieux cibler le rôle potentiel de certains médicaments visant à réduire l'hyperactivité des mécanismes facilitateurs ou encore de stimuler les mécanismes inhibiteurs. Une approche mécanistique du traitement de la douleur permet de mieux cibler l'origine de celle-ci et de mieux adapter le traitement à chaque patient.

[1] Goffaux P, Redmond WJ, Rainville P, *et al: Descending analgesia - When the spine echoes what the brain expects.* **Pain 130**:137-143, 2007.

[2] Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, *et al: Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory.* **Pain 108**:248-257, 2004

INFILTRATIONS DE CORTICOÏDES

Le livre « Infiltrations de corticoïdes » a été écrit dans le but d'aider le médecin généraliste, l'étudiant résident en médecine, le physiatre, le rhumatologue et l'orthopédiste dans la pratique des techniques d'infiltration de corticoïdes. Il sera particulièrement utile aux médecins qui s'intéressent à la médecine du sport et au traitement des blessures athlétiques.

Les 32 techniques les plus couramment utilisées sont décrites selon un protocole simple et facile à utiliser. Les étapes à suivre sont bien identifiées ainsi que le choix des produits et de l'aiguille à utiliser. Chaque technique est illustrée d'une photographie et d'un dessin accompagné de repères anatomiques qui permettent de mieux visualiser le trajet de l'aiguille et d'éviter de toucher les éléments neurovasculaires avoisinants.

Ces protocoles techniques sont précédés de notions générales indispensables concernant les indications, les contre-indications et les dangers de l'usage des corticoïdes en injection. Quelques mots d'explication sur les corticoïdes complètent la partie théorique.

Cette deuxième édition est un outil indispensable, pratique, concis, précis et bien imagé.

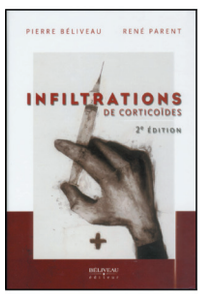
Plus de 15 ans après la première édition, et en tenant compte des évolutions technologiques importantes de ces dernières années, Pierre Béliveau, M.D. FRCP et René Parent, M.D. FRCP ont su rendre leur enseignement accessible au-delà du service de physiatrie de l'Hôtel-Dieu de Québec.

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 les plus couramment utilisées

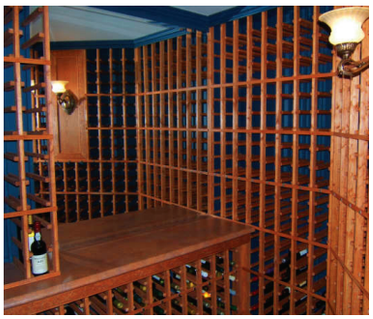
Drs Pierre Béliveau et René Parent

2E ÉDITION

BÉLIVEAU éditeur

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

Le Patient Vol1#5-final555 14/01/2008 7:53 PM Page 40



CAVE OU CELLIER?
OÙ LOGER SES VINS?

Par Nicole Barrette Ryan

AVANT D'INVESTIR DANS UNE CAVE À VIN OU UN CELLIER, IL EST IMPORTANT DE FAIRE UN BILAN DE SA SITUATION PERSONNELLE : CONSOMMATION QUOTIDIENNE, LOGEMENT, GOÛTS PERSONNELS. UNE FOIS QUE CES TROIS POINTS SONT BIEN ÉTABLIS, C'EST LE MOMENT DE PRENDRE UNE DÉCISION.

CONSOMMATION QUOTIDIENNE

En supposant que vous ne vivez pas seul et que vous buvez du vin tous les jours, aux deux repas principaux, cela représente au moins une bouteille de 750 ml par jour, soit 365 bouteilles par année. Il vous faut donc pouvoir entreposer au moins 300 bouteilles, soit dans un cellier d'appartement, soit dans un endroit aménagé dans la cave.

VOS GOÛTS PERSONNELS

Si vous aimez les vins plus âgés aux tanins arrondis et aux arômes évolués de café, de fruits confits, de cuir et de cèdre, il faudra prévoir garder les bouteilles au cellier ou dans la cave pendant quelques années; il faut donc compter au moins 150 bouteilles de plus que le nécessaire de base. À cela, il faudra ajouter 10 % de vins blancs, ce qui donne 495 bouteilles. Il faut se rappeler, cependant, qu'une cave ou un cellier est destiné à conserver dans les meilleures conditions possibles des vins qui ont un potentiel pour continuer à évoluer, et qui se bonifieront en vieillissant. Point n'est besoin de mettre en cave pour une longue garde des vins jeunes, à boire jeunes; vous seriez sans doute déçu dans quelques années. Donc, si vous préférez les vins axés sur le fruit, dans le style des vins du Nouveau Monde, il ne faudrait pas tenir un inventaire trop important. Par contre, avec un bon livre de cave, vous pourrez conserver les vieux vins en suivant de près leur évolution, que ce soit pour votre consommation personnelle, comme investissement personnel (ces vins prennent de la valeur avec le temps et se négocient sur le marché international) ou investissement familial pour la prochaine génération. Dans ce cas, cependant, il faudra veiller à réserver un coin particulier dans votre cave, à l'abri de la curiosité œnophile des autres personnes de la maison…

« Il faut se rappeler, cependant, qu'une cave ou un cellier est destiné à conserver dans les meilleures conditions possibles des vins qui ont un potentiel pour continuer à évoluer, et qui se bonifieront en vieillissant. Point n'est besoin de mettre en cave pour une longue garde des vins jeunes, à boire jeunes; vous seriez sans doute déçu dans quelques années. »

VOTRE LOGEMENT

Vous habitez un appartement ou un condominium, il vous faudra alors choisir un cellier d'appartement, à placer dans la cuisine parmi les autres appareils électroménagers ou, si vous aimez partager avec vos amis le plaisir d'admirer vos bouteilles, dans la salle à manger. Toutes les boutiques spécialisées en proposent à tous les prix et de divers fabricants.

Mais si vous êtes propriétaire d'une maison, vous pourrez vous faire plaisir et vous faire aménager la cave de vos rêves. Cet endroit qui deviendra pour vous le saint des saints pourra éventuellement servir également de lieu de dégustation avec vos amis. La grandeur de votre cave pourra être aussi grande que votre ambition; il faudra penser grand car un tel investissement en est un à long terme et peut également donner une plus value à votre maison. De grâce cependant, prenez conseil auprès de spécialistes, car ce serait dommage d'investir temps et argent dans un projet qui ne remplirait pas ses fonctions.

Si vous achetez une maison sur plans, en pré vente, ou que vous faites construire votre maison, vous pouvez alors prévoir l'aménagement d'un espace dans l'endroit idéal de la cave, c'est-à-dire une pièce orientée au nord-est, munie d'une fenêtre, avec au moins un mur en contact avec l'extérieur. L'orientation est importante car il faut éviter au maximum le réchauffement par les rayons du soleil et les grandes variations de température. Et la fenêtre a aussi son importance, car il faut prévoir de l'aération. Que le travail soit fait par un professionnel ou par vous-même, bricoleur chevronné, il est important de prévoir une isolation suffisante – plafond, murs, sol – et de construire des casiers solides et bien ancrés. Autre détail important, l'essence de bois qui sera choisie. Il faut éviter des bois trop parfumés car les vins sont sensibles aux odeurs, des bois trop tendres car les casiers pourraient se déformer sous le poids des bouteilles. L'essence est donc de la première importance. Il faut un bois imputrescible sans odeur : merisier, érable, acajou, tek, cèdre de Colombie-Britannique, etc. Le bois peut être traité mais avec un verni neutre, sans odeur. Le cèdre rouge dégage une certaine odeur quand il est frais mais, avec le temps, cette odeur se dissipe. Idéalement, il faudrait un cèdre qui a été séché à l'air pendant quelques mois avant la construction. Ceci étant dit, le bois n'est pas une matière indispensable. On le choisit souvent pour ses qualités esthétiques et sa disponibilité, mais pour une cave d'aspect très moderne, l'acier inoxydable brossé est aussi d'un bel effet.

L'aération est importante pour éviter que ne se forment des moisissures dans la cave et éventuellement sur les bouteilles. L'isolation est importante car les caves, au Canada, ne sont pas creusées assez profondément pour assurer une température constante – autour de 12 °C avec une hygrométrie

autour de 70 %. Autre élément important : la climatisation. Il ne s'agit pas de placer un simple climatiseur dans la fenêtre mais un véritable système adapté comprenant condensateur, compresseur humidificateur et échangeur d'air.

EN CONCLUSION

Il est important de faire appel à des professionnels d'abord pour la conception de la cave (un maître cellier reconnu, avec références à l'appui) et pour le choix les vins (si l'on est un peu amateur en la matière). Un bon sommelier professionnel pourra vous aider à choisir les vins qui seront la base de votre cave. Par la suite, la lecture d'une revue spécialisée comme ***Vins & Vignobles*** vous éclairera sur les bons achats à faire dans les magasins de la SAQ. Il faudra également tenir un livre de cave à jour – soit manuscrit, soit sous forme de logiciel et ne pas oublier de faire un inventaire régulier de la cave pour ne pas courir le risque de perdre un vin qui aurait dépassé son apogée. ■

« Il est important de faire appel à des professionnels d'abord pour la conception de la cave et pour le choix les vins. »

DE BONNES ADRESSES

Cavavin
Saint-Hubert
4575, boulevard Sir-Wilfrid-Laurier
Tél. : (450) 676-6447
www.cavavin.com

Aux Plaisirs de Bacchus
Outremont
1225, avenue Bernard Ouest
Tél. : (514) 273-3104
www.auxplaisirsdebacchus.com

Després-Laporte
Sherbrooke
185, rue de la Burlington
Tél. : (819) 566-2620

Granby
44, rue Saint-Jude Sud
Tél. : (450) 777-4644

Laval
994, boulevard Curé-Labelle
Tél. : (450) 682-7676
www.despreslaporte.com

Vinum design
Montréal
1480, rue City Councillors
Tél. : (514) 985-3200

Québec
1261, avenue Maguire
Tél. : (418) 650-1919
www.vinumdesign.com

UN MAGAZINE À DÉCOUVRIR!

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

ABONNEZ-VOUS ET ÉCONOMISEZ 20 % DU PRIX RÉGULIER

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

Nom: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_| **Prénom:** |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Adresse: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_| **App.:** |_|_|_|_|

Ville: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_| **Prov.:** |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Code postal: |_|_|_| |_|_|_| **Tél.:** |_|_|_| |_|_|_| |_|_|_|_|

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

Le Patient Vol1#5-final555 14/01/2008 7:53 PM Page 42

EN PRÉSENCE D'OSTÉOPOROSE POSTMÉNOPAUSIQUE

ACTONEL vous aide à protéger son dos[1,2]

de même que ses hanches/ son bassin, ses clavicules, ses humérus, ses jambes et ses poignets[1,2*†].

* Cote combinée pour les fractures non vertébrales.
† Fractures vertébrales : ACTONEL à 5 mg, 2,4 % *vs* placebo, 6,4 %; $p < 0{,}001$; de 0 à 1 an. Fractures non vertébrales : ACTONEL à 5 mg, 5,2 % *vs* placebo, 8,4 %; $p = 0{,}02$; de 0 à 3 ans.

sanofi aventis
L'essentiel c'est la santé.

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

Copyright © 2007
La Compagnie Pharmaceutique
Procter & Gamble Canada, Inc.
Tous droits réservés.

Membre

CDN.RIS.07.01.03F
M77004-ATX7

NOUVEAU !

75 mg Jour 1 — 75 mg Jour 2

ACTONEL à 75 mg

Pour intégrer le traitement à ses habitudes de vie, ACTONEL 75 mg 2 jours consécutifs par mois[2] lui offre une nouvelle option posologique.

ACTONEL est indiqué pour le traitement et la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées. ACTONEL à 75 mg, 2 jours consécutifs par mois, est indiqué pour le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées.

L'emploi d'ACTONEL est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue à l'un des constituants du produit prescrit. De plus, la prise d'ACTONEL est contre-indiquée chez les patients atteints d'hypocalcémie. Cette anomalie de même que les autres troubles du métabolisme osseux et minéral doivent être traités efficacement avant l'amorce d'un traitement par ACTONEL. Il est important de prendre suffisamment de calcium et de vitamine D. L'emploi d'ACTONEL n'est pas recommandé en présence d'une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min).

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.

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 le plus fréquemment signalés (placebo *vs* ACTONEL à 5 mg) étaient les douleurs abdominales (3,3 % *vs* 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. Le profil d'innocuité global, y compris la fréquence et le type de troubles des voies digestives supérieures, d'ACTONEL à 75 mg, 2 jours consécutifs par mois, est semblable à celui d'ACTONEL à 5 mg, 1 fois par jour. Le pourcentage de patients s'étant plaints de vomissements a été plus élevé dans les groupes sous ACTONEL à 75 mg que dans les groupes sous ACTONEL à 5 mg, 1 fois par jour (1,1 % *vs* 1,0 %, respectivement)[2].

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. Monographie du produit fournie sur demande.

Actonel®
(comprimés de risédronate sodique)

Priorité aux fractures

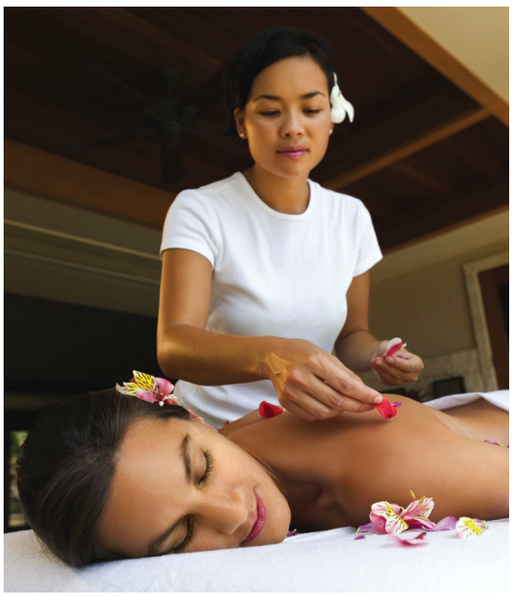
Veuillez consulter le résumé des renseignements posologiques à la page

Le Patient Vol1#5-final555 14/01/2008 7:54 PM Page 44

À DÉCOUVRIR :

LA ROUTE RELAXANTE DES PLUS BEAUX SPAS DU MONDE

par Marie-Pierre Gazaille



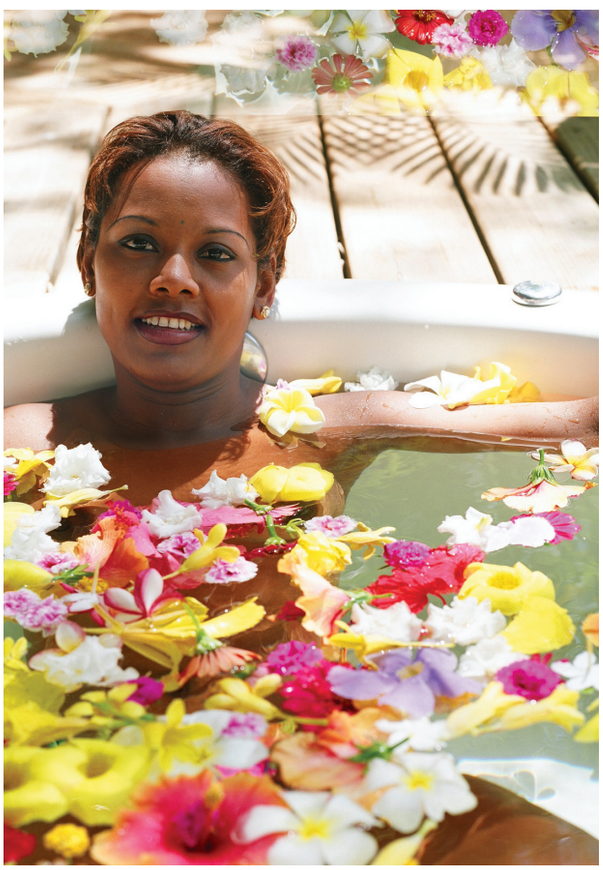
Le terme SPA provient de l'expression latine *Sanitas Per Aquam*, « la santé par la peau ». Proposant une union entre les traditions anciennes, les bains et les soins du corps les plus fins, le spa réconforte, apaise et vise la beauté, tant intérieure qu'extérieure. Préoccupations quotidiennes, fatigue, manque d'énergie ou de temps pour soi… direction le spa ! De plus en plus populaires de par le monde, grand nombre d'hôtels prennent désormais la tangente spa, offrant quelques soins bien-être à leurs clients. Certains instituts d'ici et d'ailleurs possèdent quant à eux une véritable expertise des spas et proposent, de leur côté, une expérience inoubliable. Des fragiles petits pots de crème européens aux massages africains en passant par les sites de méditation de Provence, les possibilités sont variées et sans fin.

Source de jouvence et de bien-être, les spas se font de plus en plus luxueux et proposent une pléiade de petits soins pour tous. Voici donc un tour du monde entier, passant par quelques-uns des plus beaux de ces sites dédiés à la sérénité.

SPAS CINQ MONDES… RELAXATION TRADITIONNELLE À L'EUROPÉENNE

Le concept des Spas Cinq Mondes est simple : permettre à chacun de ses clients de faire un voyage autour du monde par l'intermédiaire de ses soins inspirés des traditions du monde entier. Alliant aromathérapie, massages et cures cosmétiques, l'institut des Spas Cinq Mondes est le fruit de plus d'une décennie de recherche et de perfectionnement de soins traditionnels empreints de qualité. Présent à Lyon, à Paris et à Nantes, l'établissement, bien reconnu des Européens, mais aussi des touristes du monde entier, s'est vu mériter bon nombre de prix et de mentions pour la qualité de ses rituels de soins.

La qualité incontestable des soins et du sens du cérémonial que l'on retrouve dans chaque séance de soins a fait la réputation de ces établissements, qui sont les plus respectés d'Europe. Rituels de jeunesse de tradition japonaise, soin Taoïste ou massage balinais, les soins corporels que l'on y retrouve proviennent des quatre coins du monde et se jumellent pour assurer détente bien-être exotique. Un petit plus à ne pas négliger : l'institut ne pratiquant ses soins qu'exclusivement avec des produits qui y sont développés et fabriqués, tous les cosmétiques que l'on y retrouve sont testés et entièrement conçus à partir d'ingrédients naturels (fruits, noix, plantes…). Pour ceux qui privilégient une beauté toute naturelle, ces produits sont également disponibles en vente et vous permettront de continuer vos soins à la maison.



« De plus en plus populaires de par le monde, grand nombre d'hôtels prennent désormais la tangente spa, offrant quelques soins bien-être à leurs clients. Certains instituts d'ici et d'ailleurs possèdent quant à eux une véritable expertise des spas et proposent, de leur côté, une expérience inoubliable. »

Le Patient Vol1#5-final555 14/01/2008 7:54 PM Page 45

À DEUX PAS DE CHEZ NOUS…

Situé au cœur des Cantons de l'Est sur un domaine de 315 acres, le spa Eastman a su, au cours des années, se hisser au palmarès des plus prisés de l'univers des spas. En effet, le Spa Finder Inc., référence mondiale concernant les spas et les sites de balnéothérapie, a identifié le Spa Eastman comme étant l'un des dix meilleurs au monde. L'établissement offre une expérience unique à ses clients et reflète l'ambiance de la région, alliant un charme distingué anglo-saxon à une joie de vivre toute québécoise.

Avec une vue imprenable sur les splendeurs du mont Orford et des lacs environnants, le Spa Eastman offre à ses visiteurs, en plus de ses petits soins, un retour à la nature, un spectacle majestueux qui ne varie qu'en fonctions des saisons. Suffisamment éloigné de la vie trépidante des grandes villes, l'établissement est toutefois près de nombreux sites de villégiature et à proximité de plusieurs montagnes permettant aux skieurs quelques descentes à moins de dix minutes de voiture.

Centrée sur le bien-être et l'épanouissement personnel de chaque client, l'expérience proposée par le Spa Eastman sera adaptée aux goûts et besoins de chacun, et offre dans cet ordre d'idées une panoplie de soins allant de la massothérapie aux enveloppements corporels envoûtants en passant par divers soins esthétiques. Parmi les grandes spécialités de la maison, à ne pas manquer : enveloppement minéral, soins aux pierres chaudes et bain thérapeutique aux véritables sels de mer.

ÎLE MAURICE… PARADIS DES SPAS

Située au Sud-Ouest de l'Océan Indien, l'île Maurice propose aux vacanciers des paysages parmi les plus riches du monde. La majorité des hôtels de l'Île Maurice comprennent des services de spas et mille et un soins qui, ajoutés aux plus belles vues de l'île, vous assurent détente et ressourcement. Prenez donc le temps, durant votre voyage, de retrouver votre bien-être et vous accorder quelques moments de calme… un tête-à-tête avec vous-même !

Les hôtels du groupe Beachcomber, en partenariat avec le groupe Clarins, proposent dans quelques-uns des spas de l'île des services personnalisés et conformes aux traditions anciennes. Le petit plus ? Tous les soins offerts utilisent les produits de la grande maison reconnue pour la qualité supérieure de ses petits pots.

Le Patient Vol1#5-final555 14/01/2008 7:54 PM Page 46

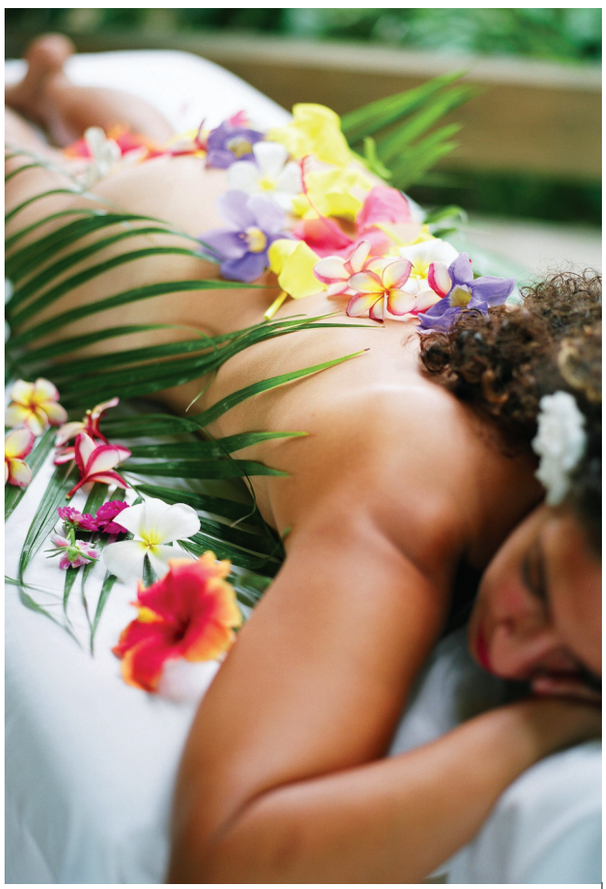
L'Hôtel Royal Palm propose un site alliant massages ayurvédiques, réflexologie et yoga qui vous permettra une remise en forme tout en douceur. Du côté des petits soins, balnéothérapie et massages de toutes sortes signés Clarins !

Considéré par plusieurs comme le plus beau spa de l'Océan Indien, le Dinarobin Hotel Golf and Spa est situé au pied du Morne et bordé d'une plage qui semble sans fin. On y retrouve entre autres bon nombre de spas qui s'inspirent des différentes cultures que l'on retrouve sur l'île. À ne pas manquer, la superbe et fraîche piscine qui offre une vue imprenable sur le Morne et ses massages en plein air.

Toujours sur l'île mais proposant des parfums d'ailleurs, le Sofitel Imperial et le Constance Belle Mare Plage offre des espaces spas à saveur orientale et asiatique. Le premier est reconnu pour ses enveloppements corporels au yaourt et épices ainsi que pour ses soins d'hydrothérapie. Le second, tout aussi exotique, propose des massages Ylang-ylang, Ayurveda et shiatsu et saura vous charmer par son espace spa Shiseido à l'image de l'hôtel, élégant et raffiné.

DOUCE PROVENCE

Reconnue pour son art de vivre et ses décors champêtres, la Provence possède désormais un nouvel atout : La Bastide de Gordes & Spa, un magnifique hôtel de charme datant du XVI^{e} siècle. Situé dans un des plus beaux villages de la France, il vous fera découvrir le charme provençal, en plus de vous offrir une splendide vue sur la vallée du Luberon. C'est toute la qualité des Spas Daniel Jouvance que vous y retrouverez, sur plus de 800m^{2} et sur trois niveaux, des espaces entièrement dédiés à la sérénité et au mieux-être. Laissez-vous tenter par ses soins polysensoriels marins ou encore ses doux massages à thématique Soleil de Provence. Les plus zen seront également conquis par la majestueuse salle de méditation qui offre une vue plongeante sur la Provence. À ne pas manquer pour profiter à plein de votre séjour, les déjeuners délicieux et servis sur terrasse, ainsi que le luxe de ses 45 chambres et suites. Les petits plus de l'établissement ? Le Hammam aux senteurs ainsi que le choix infini de boissons de sa tisanerie qui sauront vous charmer.



TERRE AFRICAINE

Pour un dépaysement total et une relaxation des plus efficaces, l'Afrique vous offre depuis peu les portes d'un chaleureux et luxueux hôtel, le Pezula Resort Hotel & Spa. Alliant élégance africaine et un exquis raffinement, l'hôtel vous offre de luxueuses suites, mais aussi de conviviales petites unités d'hébergement disséminées sur une île à proximité du complexe, le tout décoré dans une atmosphère inspirée de la nature africaine. Rien n'est laissé au hasard afin de vous assurer un séjour des plus relaxants, un véritable retour aux sources : linge de maison en coton égyptien, fine cuisine à base de produits frais locaux, sans oublier la cave à vins qui déborde de plus de 1500 vins d'Afrique du Sud et du monde entier.

Cumulant les éloges et les récompenses depuis 2005 (meilleur spa d'Afrique du Sud par les *Professionnal Beauty Awards* et meilleur hôtel spa par les Nouvelles Esthétiques), l'établissement vous propose un univers de relaxation à l'image de l'Afrique, tout de bois, de pierres et de matériaux naturels. Parmi les éléments qui permettent au Pezula de se différencier, notons les soins de luminothérapie, d'hydrothérapie ainsi

que la panoplie de massages africains. Chaque soin proposé sera teinté des couleurs de l'Afrique, puisque tous les produits utilisés proviennent de la collection Maruwa, composée exclusivement d'ingrédients locaux, entre autres les douces huiles essentielles de plantes collectées sur le Cap Ouest. Une immense salle de relaxation vous offre également de vous reposer sur ses lits chauffants suite à vos soins, et à vous désaltérer à même son bar à jus de fruits vivifiants et rafraichissants. ■

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

Le Patient Vol1#5-final555 14/01/2008 7:54 PM Page 48

Répertoire des annonceurs

Le Patient - Vol. 1 no 5 Décembre 2007

LE GROUPE JEAN COUTU
www.jeancoutu.com....1

SANOFI AVENTIS
www.sanofi-aventis.ca....11
Actonel....42-43 / 64-66

SOCIETE CANADIENNE DU CANCER
www.cancer.ca....33

KRILEX
www.krilex.com....19

OPTIMUM GESTION DE PLACEMENTS INC.
www.optimumgestion.com....25

PLANIMÉDIC
planimedic@planimedic.com....23

LE MAS DES OLIVIERS....48

CHEZ LÉVÊQUE
www.chezleveque.ca....47

PFIZER www.pfizer.ca....67
Lyrica....32-33 / 54-57

DALE PARIZEAU LM
www.dplm.com/fmoq....17

FORCE FINANCIÈRE EXCEL
www.groupexcel.com....27

BANQUE NATIONALE
www.bnc.ca/professionnelssante....68

BÉLIVEAU ÉDITEUR
www.beliveaueditеur.com....39

HEEL
Traumeel
www.heel.ca....2

GLAXO SMITH KLINE
Traumeel
www.gsk.ca....12-15

PURDUE PHARMA
Zytram XL....20-21 / 58-63

SCHERING CANADA INC.
Remicade Infliximab....28-29 / 50-53

MAGAZINE VINS & VIGNOBLES
www.vinsetvignobles.com....41

COLGATE PALMOLIVE CANADA INC.
Colgate Total....49

LE PATIENT ACCEPTE 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 :
L'HYPERTENSION

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

Si vous avez besoin de ce bracelet, vous êtes deux fois** plus susceptible de souffrir de la gingivite†, une affection gingivale†

c'est pourquoi vous avez besoin de ceci.

Colgate Total* est le premier dentifrice reconnu par l'Association dentaire canadienne pour la réduction de la gingivite.

Les personnes diabétiques sont deux fois** plus susceptibles de contracter la gingivite, une affection gingivale.
Heureusement, Colgate Total* est là.
Colgate Total* est le premier dentifrice avec un ingrédient antibactérien éprouvé en clinique pour réduire la gingivite.

Colgate Total*. Le choix n° 1 des experts dentaires.††

L'ASSOCIATION DENTAIRE CANADIENNE RECONNU MC

**fondé sur trois études cliniques indépendantes.
†La gingivite se traduit par une inflammation mineure et un saignement des gencives.
††Le dentifrice le plus utilisé par les professionnels des soins dentaires et recommandé pour l'ensemble des soins buccodentaires.

L'image du bracelet Medilog est utilisée avec le consentement exprès de Diversified Brands L.L.C.

*M.D. Colgate Palmolive Canada Inc.

Pr Remicade MD
INFLIXIMAB

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique
Injection intraveineuse	Poudre lyophilisée pour injection intraveineuse/ 100 mg/fiole	Voir la section *Présentation, composition et conditionnement* pour connaître la liste complète des ingrédients.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

REMICADE[MD] (infliximab) est indiqué :

- en association avec le méthotrexate, pour la réduction des signes et des symptômes, l'inhibition de la progression de l'atteinte structurale et l'amélioration de la capacité fonctionnelle chez les adultes présentant des poussées évolutives des formes modérées à graves de polyarthrite rhumatoïde;
- pour la réduction des signes et des symptômes des poussées évolutives de la spondylarthrite ankylosante et l'amélioration de la capacité fonctionnelle chez les patients atteints de cette maladie dont la réponse au traitement standard n'est pas satisfaisante ou qui le tolèrent mal;
- pour la réduction des signes et des symptômes des poussées évolutives des formes modérées à graves de la maladie de Crohn, chez les adultes et les enfants dont la réponse au traitement standard n'est pas satisfaisante, ainsi que pour l'induction et le maintien de la rémission clinique chez ces patients. L'innocuité et l'efficacité de REMICADE[MD] n'ont pas été établies chez les patients de moins de 9 ans;
- pour le traitement de la maladie de Crohn avec fistulisation, chez les adultes réfractaires à un traitement standard complet et approprié;
- pour la réduction des signes et des symptômes des poussées évolutives des formes modérées à graves de la colite ulcéreuse ainsi que pour l'induction et le maintien de la rémission clinique, l'induction et le maintien de la guérison de la muqueuse et la réduction ou l'abandon du recours aux corticostéroïdes chez les patients dont la réponse au traitement standard n'est pas satisfaisante;
- pour la réduction des signes et des symptômes, l'induction d'une importante réponse clinique, l'inhibition de la progression de l'atteinte structurale associée à l'arthrite en phase active et l'amélioration de la capacité fonctionnelle chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique;
- pour le traitement des adultes atteints de formes modérées à graves de psoriasis en plaques chronique et candidats à un traitement systémique; chez les patients atteints d'une forme modérée de psoriasis en plaques chronique, REMICADE[MD] ne devrait être administré que lorsque la photothérapie s'est révélée inefficace ou inappropriée; pour évaluer la gravité du psoriasis, le médecin doit prendre en compte l'étendue et le siège des lésions, la réponse aux traitements antérieurs et l'incidence de la maladie sur la qualité de vie du patient.

REMICADE[MD] ne doit être employé que par des médecins spécialistes de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse, du rhumatisme psoriasique et/ou du psoriasis en plaques qui connaissent à fond l'efficacité et le tableau d'innocuité du produit.

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

Dans le cadre d'essais cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde (ATTRACT) et sur le psoriasis en plaques, aucune différence globale n'a été observée au chapitre de l'efficacité ou de l'innocuité de REMICADE[MD] entre, d'une part, les 181 participants atteints de polyarthrite rhumatoïde et les 75 patients atteints de psoriasis en plaques âgés de 65 ans ou plus et, d'autre part, les sujets plus jeunes. Toutefois, la fréquence d'événements indésirables graves a été plus élevée chez les sujets de 65 ans ou plus, tant dans les groupes traités par REMICADE[MD] que dans les groupes témoins. La population des essais cliniques portant sur l'emploi de REMICADE[MD] contre la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse et le rhumatisme psoriasique ne comptait pas assez de personnes de 65 ans et plus pour permettre aux investigateurs de déterminer si leur réponse au médicament différait de celle des sujets âgés de 18 à 64 ans. Comme les infections sont plus fréquentes dans la population âgée en général, la prudence s'impose lors du traitement des patients âgés (voir la section *EFFETS INDÉSIRABLES — Infections*).

Enfants :

REMICADE[MD] est indiqué pour la réduction des signes et des symptômes des poussées évolutives des formes modérées à graves de la maladie de Crohn, chez les enfants dont la réponse au traitement standard n'est pas satisfaisante, ainsi que pour l'induction et le maintien de la rémission clinique chez ces patients. En général, les événements indésirables survenus chez des enfants atteints de la maladie de Crohn qui avaient reçu REMICADE[MD] étaient similaires à ceux observés au sein de la population adulte souffrant de la même maladie. Il est important de noter qu'au cours de l'étude de phase III (REACH) menée chez des enfants atteints de la maladie de Crohn, tous les patients devaient recevoir une dose stable de 6-mercaptopurine (6-MP), d'azathioprine (AZA) ou de méthotrexate (MTX). (Voir les sections *INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Populations particulières, Enfants, EFFETS INDÉSIRABLES — Effets indésirables chez les enfants, Maladie de Crohn, POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION* et *ESSAIS CLINIQUES*.)

CONTRE-INDICATIONS

- Dans les cas d'infections graves comme la septicémie, la formation d'abcès, la tuberculose et les infections opportunistes (voir la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — RISQUE D'INFECTIONS*).
- Chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque congestive modérée ou grave (de classe III ou IV selon la NYHA) (voir les sections *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Système cardiovasculaire* et *EFFETS INDÉSIRABLES — Insuffisance cardiaque congestive*).
- Personnes présentant une hypersensibilité connue à l'infliximab, à des protéines murines ou à l'un des excipients du produit. Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la section *PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT*.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde sérieuses et précautions

RISQUE D'INFECTIONS

DES CAS DE TUBERCULOSE (PRINCIPALEMENT SOUS LA FORME DISSÉMINÉE OU EXTRAPULMONAIRE), DE MYCOSES ENVAHISSANTES ET D'AUTRES INFECTIONS OPPORTUNISTES ONT ÉTÉ SIGNALÉS CHEZ DES PATIENTS RECEVANT REMICADE[MD] (INFLIXIMAB). CERTAINES DE CES INFECTIONS SE SONT RÉVÉLÉES FATALES.

AVANT D'ENTREPRENDRE UN TRAITEMENT PAR REMICADE[MD], ON DOIT S'ASSURER QUE LE PATIENT N'EST ATTEINT D'AUCUNE FORME DE TUBERCULOSE (Y COMPRIS LA FORME LATENTE). POUR CE FAIRE, ON FERA SON ANAMNÈSE. ON L'INTERROGERA NOTAMMENT SUR SES ANTÉCÉDENTS DE TUBERCULOSE ET SUR LES CONTACTS QU'IL AURAIT PU AVOIR AVEC DES PERSONNES ATTEINTES DE CETTE MALADIE. ON VÉRIFIERA ÉGALEMENT S'IL REÇOIT OU A DÉJÀ REÇU UN TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR. ON DEVRAIT FAIRE SUBIR DÈS TESTS DE DEPISTAGE APPROPRIÉS, COMME LE TEST À LA TUBERCULINE ET LA RADIOGRAPHIE PULMONAIRE (AU BESOIN), À TOUS LES PATIENTS. RAPPELONS AUX MÉDECINS QUI SONGENT À PRESCRIRE REMICADE[MD] QU'IL EST POSSIBLE D'OBTENIR UN « FAUX NEGATIF » AU TEST À LA TUBERCULINE, NOTAMMENT CHEZ DES PATIENTS GRAVEMENT MALADES OU IMMUNODÉPRIMÉS. EN PRÉSENCE DE TUBERCULOSE LATENTE, ON DEVRAIT ENTREPRENDRE LE TRAITEMENT PAR REMICADE[MD] SEULEMENT APRÈS AVOIR COMMENCÉ LE TRAITEMENT DE CETTE AFFECTION.

RISQUE D'INFECTIONS

DES INFECTIONS GRAVES, Y COMPRIS LA SEPTICÉMIE ET LA PNEUMONIE, ONT ÉTÉ SIGNALÉES CHEZ DES PATIENTS RECEVANT UN INHIBITEUR DU TNF. CERTAINES DE CES INFECTIONS SE SONT RÉVÉLÉES FATALES. DANS DE NOMBREUX CAS, CES INFECTIONS ONT ÉTÉ CONTRACTÉES LORS DU TRAITEMENT PAR REMICADE[MD] (INFLIXIMAB) PAR DES PERSONNES SOUS IMMUNOTHÉRAPIE CONCOMITANTE, UN FACTEUR QUI, AJOUTÉ À LEUR MALADIE, POURRAIT PRÉDISPOSER AUX INFECTIONS.

REMICADE[MD] NE DOIT PAS ÊTRE ADMINISTRÉ AUX PATIENTS ATTEINTS D'UNE INFECTION ÉVOLUTIVE IMPORTANTE SUR LE PLAN CLINIQUE. ON DOIT USER DE PRUDENCE AVANT DE PRESCRIRE REMICADE[MD] À DES PATIENTS ATTEINTS D'UNE INFECTION CHRONIQUE OU AYANT EU DES INFECTIONS À RÉPÉTITION. PENDANT OU APRÈS LE TRAITEMENT PAR REMICADE[MD], CES PATIENTS DOIVENT ÊTRE SURVEILLÉS ÉTROITEMENT POUR QUE L'ON PUISSE DÉCELER LES SIGNES ET LES SYMPTÔMES D'INFECTION. TOUTE NOUVELLE INFECTION MÉRITE UNE SURVEILLANCE ÉTROITE. SI UNE INFECTION GRAVE SE MANIFESTE, L'INTERRUPTION DU TRAITEMENT PAR REMICADE[MD] S'IMPOSE (voir la section *EFFETS INDÉSIRABLES — Infections*).

DES CAS D'HISTOPLASMOSE, DE COCCIDIOÏDOMYCOSE, DE LISTÉRIOSE, DE PNEUMOCYSTOSE ET DE TUBERCULOSE ONT ÉTÉ SIGNALÉS CHEZ DES PATIENTS RECEVANT REMICADE[MD]. DANS LE CAS DES PATIENTS AYANT VOYAGÉ OU HABITÉ DANS DES RÉGIONS OÙ L'HISTOPLASMOSE OU LA COCCIDIOÏDOMYCOSE EST À L'ÉTAT ENDÉMIQUE, IL IMPORTE DE BIEN PESER LES RISQUES EN REGARD DES AVANTAGES DU TRAITEMENT PAR REMICADE[MD] AVANT D'INSTAURER CELUI-CI.

Carcinogenèse et mutagenèse

Lymphome

Des lymphomes ont été diagnostiqués chez des patients traités à l'aide d'inhibiteurs du TNF, y compris REMICADE[MD]. Au cours des essais cliniques, l'incidence des lymphomes était plus élevée chez les patients traités à l'infliximab que l'incidence probable dans la population en général. Les personnes qui sont atteintes de polyarthrite rhumatoïde ou de la maladie de Crohn, notamment celles qui présentent de fortes poussées évolutives de la maladie ou qui sont exposées depuis longtemps à des agents immunosuppresseurs, risquent davantage d'être atteintes de lymphomes que la population en général (le risque pouvant être multiplié plusieurs fois), même si elles ne reçoivent aucun anti-TNF. On ne connaît pas le rôle que pourraient jouer les anti-TNF dans l'apparition des affections malignes.

Lymphome hépatosplénique à cellules T

On a signalé de rares cas de lymphome hépatosplénique à cellules T chez des adolescents et de jeunes adultes atteints de la maladie de Crohn traités par REMICADE[MD] depuis la commercialisation du produit. Il s'agit d'un type de lymphome à cellules T rare qui évolue rapidement et qui est généralement fatal. Tous les cas de lymphome hépatosplénique à cellules T chez des patients traités par REMICADE[MD] ont été observés chez des patients qui prenaient de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine en concomitance avec REMICADE[MD]. Des cas de lymphome hépatosplénique à cellules T ont également été signalés chez des patients atteints de la maladie de Crohn qui prenaient de l'azathioprine, mais qui n'étaient pas traités par REMICADE[MD]. Aucun lien de causalité définitif n'a été établi entre le lymphome hépatosplénique à cellules T et le traitement par REMICADE[MD].

Affections malignes autres qu'un lymphome

Dans le volet contrôlé de quelques essais cliniques sur les inhibiteurs du TNF, on a observé un plus grand nombre de cas d'affections malignes autres qu'un lymphome chez les patients recevant un anti-TNF que chez les sujets témoins. Le taux d'affections malignes autres qu'un lymphome parmi les patients traités par REMICADE[MD] était similaire à celui escompté dans la population en général, alors qu'il était plus bas que prévu chez les témoins.

Lors d'un essai clinique préliminaire évaluant l'emploi de REMICADE[MD] chez des patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) modérée à grave, on a observé un plus grand nombre d'affections malignes chez les patients qui ont reçu REMICADE[MD] que chez les témoins. Tous ces patients avaient des antécédents de tabagisme lourd.

On ignore si le traitement anti-TNF joue un rôle dans l'apparition d'affections malignes. On doit user de prudence avant de prescrire un traitement anti-TNF à des patients ayant des antécédents d'affections malignes ou avant de poursuivre le traitement chez ceux qui ont présenté une affection maligne alors qu'ils prenaient REMICADE[MD] (voir la section *EFFETS INDÉSIRABLES — Affections malignes/Troubles lymphoprolifératifs*).

Aucune étude prolongée permettant d'évaluer le potentiel carcinogène de l'infliximab chez l'animal n'a été effectuée. On n'a pas observé d'effet clastogène lors de l'épreuve du micronoyau réalisée *in vivo* chez la souris ni d'effet mutagène lors du test d'Ames réalisé au moyen de *Salmonella* et d'*Escherichia coli*. Une analyse effectuée au moyen de lymphocytes humains n'a mis en lumière aucune aberration chromosomique. Des analyses de tumorogénicité réalisées chez des souris présentant une carence en TNFα ont révélé que la fréquence de tumeurs n'augmentait pas lorsque les animaux étaient exposés à des substances reconnues pour leur effet d'induction ou d'activation des tumeurs.

Système cardiovasculaire

Il ne faudrait pas administrer de doses supérieures à 5 mg/kg à des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (ICC). Employer REMICADE[MD] avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (classe I ou II de la NYHA). L'état des patients doit être étroitement surveillé, et il faut interrompre le traitement par REMICADE[MD] en cas d'apparition ou d'aggravation des symptômes d'insuffisance cardiaque (voir les sections *CONTRE-INDICATIONS* et *EFFETS INDÉSIRABLES — Insuffisance cardiaque congestive*).

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Depuis l'arrivée de REMICADE[MD] sur le marché, on a observé de très rares cas de jaunisse et d'hépatite non infectieuse dont certains s'accompagnaient de manifestations d'hépatite auto-immune. Quelques cas d'insuffisance hépatique s'étant soldés par une transplantation du foie ou le décès se sont produits. Aucun lien de cause à effet n'a été établi entre ces complications et l'emploi de REMICADE[MD]. Les patients qui manifestent des signes ou des symptômes de dysfonctionnement hépatique doivent être examinés à la recherche de lésions au foie. En présence d'une jaunisse ou d'une hausse des taux d'ALT correspondant à 5 fois la limite supérieure de la normale ou plus, on doit immédiatement cesser le traitement par REMICADE[MD] et entreprendre un examen approfondi du problème. Comme ce fut le cas avec d'autres agents immunosuppresseurs, on a observé des cas, quoique très rares, de réactivation d'une hépatite B chez certains patients traités par REMICADE[MD] qui étaient des porteurs chroniques du virus de l'hépatite B (séropositifs à l'égard de l'antigène de surface). Un dépistage du virus de l'hépatite B doit être effectué chez les patients à risque élevé de contracter une infection à ce virus avant d'amorcer le traitement par REMICADE[MD]. Les porteurs chroniques du virus de l'hépatite B doivent être correctement évalués avant l'amorce du traitement par REMICADE[MD] et surveillés de près pendant le traitement ainsi que pendant plusieurs mois à la fin du traitement.

Système immunitaire

Hypersensibilité

L'emploi de REMICADE[MD] a été associé à des réactions d'hypersensibilité pouvant survenir à divers moments. La plupart de ces réactions, notamment l'urticaire, la dyspnée et l'hypotension, sont survenues pendant la perfusion d'infliximab ou au cours des deux heures qui ont suivi. Dans certains cas cependant, des patients atteints de la maladie de Crohn ou de polyarthrite rhumatoïde qui ont repris un traitement par REMICADE[MD] après une longue interruption ont présenté des réactions évoquant la maladie sérique de 3 à 12 jours après la perfusion. Parmi les symptômes de ces réactions, mentionnons la fièvre, les éruptions cutanées, les céphalées, les maux de gorge, les myalgies, les polyarthralgies, l'œdème du visage et des mains et la dysphagie. Ces réactions ont été associées à une hausse marquée des titres d'anticorps dirigés contre l'infliximab, à une baisse des concentrations sériques de REMICADE[MD] sous le seuil minimal de détection et à une perte d'efficacité possible du médicament. Il convient de mettre fin au traitement par REMICADE[MD] en présence d'une réaction grave. Par ailleurs, on devrait avoir sous la main des médicaments adéquats pour traiter immédiatement des réactions d'hypersensibilité (par exemple, de l'acétaminophène, des antihistaminiques, des corticostéroïdes, de l'épinéphrine) (voir la section *EFFETS INDÉSIRABLES — Réactions liées à la perfusion*).

Au cours des essais cliniques, REMICADE[MD] a parfois été réadministré dans les 14 semaines suivant la dernière perfusion. Le risque de réaction d'hypersensibilité retardée à la suite de la réadministration du médicament après un intervalle de 15 semaines à 2 ans n'a pas été déterminé avec exactitude (voir la section *EFFETS INDÉSIRABLES — Réactions liées à la perfusion, Réactions consécutives à la réadministration*).

Le RESEAU DE PERFUSION REMICADE[MC] a été mis sur pied afin de faciliter l'administration de REMICADE[MD] et offre plusieurs points de service au Canada. Le personnel du RÉSEAU DE PERFUSION REMICADE[MC] est composé de professionnels de la santé qualifiés et formés spécialement dans l'administration des perfusions de REMICADE[MD]. Pour obtenir des renseignements concernant le RÉSEAU DE PERFUSION REMICADE[MC] et pour savoir où se trouve la clinique la plus près de chez vous, communiquez avec le Service de l'information médicale de Schering-Plough Canada inc., au 1 866 736-4223.

Auto-immunité

Le traitement par REMICADE[MD] (infliximab) peut entraîner la formation d'auto-anticorps et, dans de rares cas, l'apparition d'un syndrome pseudolupique. Si un patient présente des symptômes évoquant un tel syndrome à la suite d'un traitement par REMICADE[MD], le traitement devrait être interrompu (voir la section *EFFETS INDÉSIRABLES — Auto-anticorps/Syndrome pseudolupique*).

Immunogénicité

Le traitement par REMICADE[MD] peut être associé à la formation d'anticorps dirigés contre l'infliximab (voir la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Hypersensibilité*). Quelque 10 % des patients en étaient porteurs (la majorité d'entre eux présentaient un titre d'anticorps peu élevé). Les patients présentant ces anticorps étaient plus susceptibles de présenter une réaction liée à la perfusion, une plus faible réponse au médicament et un taux de clairance plus élevé que les autres patients (voir la section *EFFETS INDÉSIRABLES — Réactions liées à la perfusion*). Chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de la maladie de Crohn et de rhumatisme psoriasique qui recevaient des immunosuppresseurs tels que de la 6-mercaptopurine (6-MP), de l'azathioprine (AZA) ou du méthotrexate (MTX), ceux qui étaient devenus porteurs d'anticorps dirigés contre l'infliximab étaient moins nombreux. Toutefois, chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde juvénile, on notait une proportion élevée de porteurs d'anticorps anti-infliximab dans le groupe traité par 3 mg/kg de REMICADE[MD] et du MTX (voir la section *Effets indésirables chez les enfants, Polyarthrite rhumatoïde juvénile*).

À la suite de perfusions répétées de REMICADE[MD], les concentrations sériques d'infliximab étaient plus élevées chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui prenaient du MTX en concomitance. Lors des 2 études de phase III sur le psoriasis (EXPRESS et EXPRESS II), REMICADE[MD] a été administré en traitement d'induction, puis en traitement d'entretien, sans recours à un immunosuppresseur. Des anticorps se sont formés chez 26,5 à 35,8 % des patients ayant reçu 5 mg/kg en traitement d'entretien toutes les 8 semaines pendant 1 an et chez une proportion plus élevée (jusqu'à 1,4 fois plus de patients) avec les autres schémas thérapeutiques (3 mg/kg toutes les 8 semaines, 3 mg/kg au besoin et 5 mg/kg au besoin). Malgré la synthèse plus fréquente d'anticorps, les taux de réactions liées à la perfusion observés au cours des études EXPRESS et EXPRESS II chez les patients ayant reçu une dose de 5 mg/kg en traitement d'induction suivie d'un traitement d'entretien aux 8 semaines pendant 1 an (14,1 % et 23,0 %, respectivement) et les taux de réactions graves liées à la perfusion (< 1 %) étaient similaires à ceux recensés dans d'autres effectifs. Lors de l'étude de phase III portant sur le rhumatisme psoriasique (IMPACT 2), pendant laquelle les patients recevaient 5 mg/kg d'infliximab avec ou sans MTX, des anticorps anti-infliximab se sont formés chez 15,4 % des patients. Étant donné que les analyses d'immunogénicité sont propres à chaque produit, il n'est pas pertinent de comparer l'infliximab à d'autres agents quant au titre d'anticorps qu'ils engendrent.

Vaccination

On ne dispose d'aucune donnée sur la réponse à la vaccination ni sur les infections consécutives à l'administration de vaccins renfermant des agents vivants chez les patients recevant un traitement anti-TNF. Il est déconseillé d'administrer ce type de vaccins en concomitance avec REMICADE[MD]. Dans un sous-groupe (56 patients) de la population de l'étude ASPIRE, presque autant de patients des deux groupes de traitement ont doublé leur titre d'anticorps à la suite de l'inoculation d'un vaccin antipneumococcique à 23 types de pneumocoques (non vivants); REMICADE[MD] n'a donc pas entravé la réponse immunitaire humorale tributaire des lymphocytes T.

Chez les enfants atteints de la maladie de Crohn, il est conseillé de faire donner tous les vaccins prévus au calendrier de vaccination standard avant d'instaurer le traitement par REMICADE[MD].

Événements d'ordre neurologique

L'infliximab, tout comme d'autres inhibiteurs du TNF, a été associé, quoique rarement, à l'apparition ou à l'exacerbation des symptômes cliniques et à la mise en évidence radiographique de troubles de démyélinisation du système nerveux central, y compris la sclérose en plaques. De rares cas de névrite optique et de convulsions ont été associés au traitement par REMICADE[MD]. Ainsi, avant de prescrire REMICADE[MD], il importe de bien peser les risques en regard des avantages du traitement chez les patients présentant, depuis peu ou de longue date, des troubles de démyélinisation du système nerveux central. L'arrêt du traitement devrait être envisagé à l'apparition d'importantes réactions touchant le système nerveux central.

Les médecins doivent informer les patients de l'existence de la notice inclus dans l'emballage, leur transmettre les renseignements qu'elle contient et s'assurer qu'ils sont bien compris.

Considérations périopératoires

Si un patient doit subir une intervention chirurgicale pendant qu'il suit un traitement par REMICADE[MD], les précautions adéquates doivent être prises.

Fonction sexuelle/reproduction

On ignore si l'infliximab peut altérer la fertilité chez l'être humain. Aucune altération de la fertilité n'a été relevée lors d'une étude portant sur la fertilité et les effets toxiques sur la reproduction en général, réalisée chez la souris et reposant sur l'emploi d'un anticorps analogue inhibant de façon sélective l'activité fonctionnelle du TNFα murin.

POPULATIONS PARTICULIÈRES

Femmes enceintes :

Comme l'infliximab n'agit pas sur le TNFα des espèces autres que les êtres humains et les chimpanzés, aucune étude sur la reproduction animale n'a été effectuée au moyen de ce médicament. On n'a noté aucun signe de toxicité maternelle, d'embryotoxicité ou de tératogénicité lors d'une étude des effets toxiques sur le développement réalisée chez la souris et reposant sur l'emploi d'un anticorps analogue inhibant de façon sélective l'activité fonctionnelle du TNFα murin. Des doses de 10 à 15 mg/kg ont permis d'obtenir une efficacité pharmacologique maximale dans le cadre d'études de pharmacodynamie portant sur des modèles animaux et reposant sur l'emploi d'un anticorps analogue anti-TNF. Aucun effet indésirable n'a été observé à la suite de l'administration de doses pouvant atteindre 40 mg/kg dans des études sur la reproduction animale. On ignore si REMICADE[MD] peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut agir sur la capacité de reproduction. L'administration de REMICADE[MD] n'est donc pas recommandée pendant la grossesse. **Les femmes en âge de procréer doivent recourir à un moyen contraceptif efficace pendant le traitement par REMICADE[MD] ainsi que pendant au moins 6 mois par la suite.**

Femmes qui allaitent :

On ignore si l'infliximab est excrété dans le lait maternel et, le cas échéant, s'il est absorbé par l'enfant après ingestion. Étant donné que les immunoglobulines humaines sont excrétées dans le lait maternel, **les mères ne doivent pas allaiter pendant au moins 6 mois après le traitement par REMICADE[MD].**

Enfants (de 9 à 17 ans) :

REMICADE[MD] est indiqué pour la réduction des signes et des symptômes des poussées évolutives des formes modérées à graves de la maladie de Crohn, chez les enfants dont la réponse au traitement standard n'est pas satisfaisante, ainsi que pour l'induction et le maintien de la rémission clinique chez ces patients. En général, les événements indésirables survenus chez des enfants atteints de la maladie de Crohn qui avaient reçu REMICADE[MD] étaient similaires à ceux observés au sein de la population adulte souffrant de la même maladie. Il est important de noter qu'au cours de l'étude de phase III (REACH) menée chez des enfants atteints de la maladie de Crohn, tous les patients devaient recevoir une dose stable de 6-MP, d'AZA ou de MTX. (Voir les sections *INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE — Enfants, EFFETS INDÉSIRABLES — Effets indésirables chez les enfants, Maladie de Crohn, POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION* et *ESSAIS CLINIQUES*. Pour de plus amples renseignements concernant le traitement des enfants, veuillez consulter les sections *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Système immunitaire, Vaccination* et *MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE — Pharmacocinétique, Populations particulières*).

L'innocuité et l'efficacité de REMICADE[MD] n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 9 ans atteints de la maladie de Crohn. L'innocuité et l'efficacité de REMICADE[MD] chez les enfants atteints de colite ulcéreuse, de psoriasis en plaques, de rhumatisme psoriasique ou de polyarthrite rhumatoïde juvénile n'ont pas été établies.

Personnes âgées (65 ans et plus) :

Dans le cadre d'essais cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde (ATTRACT) et sur le psoriasis en plaques, aucune différence globale n'a été observée au chapitre de l'efficacité ou de l'innocuité de REMICADE[MD] entre, d'une part, les 181 participants atteints de polyarthrite rhumatoïde et les 75 patients atteints de psoriasis en plaques âgés de 65 ans ou plus et, d'autre part, les sujets plus jeunes. Toutefois, la fréquence d'événements indésirables graves a été plus élevée chez les sujets de 65 ans ou plus, tant dans les groupes traités par REMICADE[MD] que dans les groupes témoins. Le traitement par REMICADE[MD] a duré environ 50 semaines en moyenne au sein de cette population (154 sujets). La population des essais cliniques portant sur l'emploi de REMICADE[MD] contre la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse et le rhumatisme psoriasique ne comptait pas assez de personnes de 65 ans et plus pour permettre aux investigateurs de déterminer si leur réponse au médicament différait de celle des sujets âgés de 18 à 64 ans. Comme les infections sont plus fréquentes chez la population âgée en général, la prudence s'impose lors du traitement des patients âgés (voir la section *EFFETS INDÉSIRABLES — Infections*).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables signalés le plus souvent tant lors des essais cliniques que dans les rapports de pharmacovigilance étaient les suivants : infections, réactions allergiques et réactions liées à la perfusion. D'autres effets indésirables pouvant être graves et cliniquement pertinents, quoique moins courants, ont été cités par les mêmes sources : complications hépatobiliaires (voir la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Fonction hépatique/biliaire/pancréatique*), troubles de démyélinisation (voir la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Événements d'ordre neurologique*) et lymphomes (voir la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Carcinogenèse et mutagenèse*). Parmi les causes les plus fréquentes d'abandon du traitement en cours d'essai clinique, on comptait les réactions liées à la perfusion (dyspnée, bouffées vasomotrices, céphalées et éruptions cutanées) (voir la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Hypersensibilité*). Les événements indésirables ont été signalés plus souvent chez les polyarthritiques recevant la dose de 10 mg/kg que chez ceux qui recevaient celle de 3 mg/kg. Toutefois, aucune différence n'a été observée au chapitre de la fréquence des événements indésirables entre les patients atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse recevant la dose de 5 mg/kg et ceux recevant la dose de 10 mg/kg, ni entre les doses de 3 mg/kg et de 5 mg/kg chez les patients atteints de psoriasis en plaques.

Effets indésirables du médicament observés au cours d'essais cliniques

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

Description des sources de données

Les données décrites dans ce document rendent compte de l'emploi de REMICADE[MD] chez 4 882 patients dans le cadre d'études adéquatement menées et rigoureusement contrôlées. L'infliximab a été étudié principalement lors d'essais contrôlés par placebo et menés à double insu chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (1 304 patients exposés), de polyarthrite rhumatoïde juvénile (117 patients exposés), de la maladie de Crohn (1 224 patients exposés, dont 1 085 adultes et 139 enfants), de colite ulcéreuse (484 patients exposés), de psoriasis en plaques (1 373 patients exposés), de rhumatisme psoriasique (293 patients exposés), de spondylarthrite ankylosante (70 patients exposés) et d'autres troubles (17 patients exposés). En général, les données mentionnées dans les sections suivantes sont issues d'essais cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn chez l'adulte. Se reporter à la section *ESSAIS CLINIQUES* de la partie II pour obtenir une description des études menées pour chaque indication.

Fréquence relative des effets indésirables

Les événements indésirables qui se sont produits chez au moins 5 % des patients adultes qui ont reçu REMICADE[MD] comme traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la maladie de Crohn, de la spondylarthrite ankylosante, du psoriasis en plaques, du rhumatisme psoriasique et de la colite ulcéreuse sont énumérés au Tableau 1A. Par ailleurs, ceux qui se sont produits chez 5 % ou plus des enfants traités par REMICADE[MD] sont énumérés au Tableau 1B. Les événements indésirables qui se sont produits chez 1 à moins de 5 % des patients adultes qui ont reçu REMICADE[MD] sont énumérés au Tableau 2A. Quant aux événements indésirables survenus lors d'une étude sur la polyarthrite rhumatoïde juvénile, ils sont présentés à la section *Effets indésirables chez les enfants, Polyarthrite rhumatoïde juvénile*. En général, les événements indésirables survenus chez des enfants atteints de la maladie de Crohn qui avaient reçu REMICADE[MD] étaient similaires — par la fréquence et le type — à ceux observés au sein de la population adulte souffrant de la même maladie. Les différences notées entre les adultes et les enfants ainsi que d'autres considérations particulières sont abordées à la section *Effets indésirables chez les enfants, Maladie de Crohn*.

TABLEAU 1A : NOMBRE DE PATIENTS DE 18 ANS OU PLUS AYANT PRÉSENTÉ AU MOINS 1 ÉVÉNEMENT INDÉSIRABLE (FRÉQUENCE D'AU MOINS 5 %) — TERMINOLOGIE PRÉCONISÉE PAR L'OMS SELON LE SYSTÈME, L'APPAREIL OU L'ORGANE; PATIENTS TRAITÉS*†

	Études sur la PR		Études sur la MC		Études sur la SA		Études sur la CU		Études sur le psoriasis		Études sur le RP	
	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab
Sujets âgés de 18 ans ou plus qui ont reçu un traitement	427	1 304	56	1 085	35	70	248	493	334	1 373	98	191
Durée moyenne du suivi (sem.)	52,0	59,9	14,7	46,0	S.O.	S.O.	31,9	40,5	18,1	41,9	20,2	42,8
Terminologie des ÉI selon le système, l'appareil ou l'organe												
Troubles de l'appareil respiratoire												
Infections des voies respiratoires supérieures	22 %	29 %	9 %	26 %	23 %	23 %	17 %	18 %	16 %	25 %	13 %	24 %
Pharyngite	7 %	12 %	5 %	14 %	0 %	11 %	6 %	10 %	4 %	9 %	4 %	10 %
Sinusite	7 %	13 %	2 %	10 %	6 %	6 %	5 %	9 %	3 %	8 %	4 %	11 %
Toux	7 %	12 %	0 %	7 %	3 %	11 %	4 %	6 %	1 %	5 %	1 %	7 %
Rhinite	4 %	8 %	4 %	6 %	3 %	10 %	2 %	4 %	1 %	6 %	2 %	4 %
Bronchite	8 %	9 %	2 %	6 %	3 %	1 %	3 %	4 %	2 %	4 %	3 %	6 %
Troubles de l'appareil digestif												
Nausées	19 %	19 %	4 %	20 %	0 %	4 %	9 %	11 %	4 %	8 %	6 %	5 %
Douleur abdominale	7 %	12 %	4 %	24 %	3 %	4 %	13 %	12 %	1 %	4 %	2 %	5 %
Diarrhée	11 %	11 %	2 %	8 %	9 %	11 %	5 %	5 %	2 %	5 %	3 %	2 %
Vomissements	6 %	7 %	0 %	12 %	0 %	4 %	7 %	6 %	1 %	3 %	2 %	1 %
Dyspepsie	6 %	9 %	0 %	6 %	9 %	4 %	2 %	3 %	1 %	2 %	2 %	2 %
Problèmes touchant la peau et les phanères												
Prurit	2 %	6 %	2 %	7 %	3 %	6 %	4 %	6 %	4 %	9 %	3 %	6 %
Éruptions cutanées	5 %	9 %	5 %	12 %	0 %	1 %	8 %	8 %	1 %	2 %	0 %	2 %
Organisme entier — troubles généraux												
Douleur	7 %	7 %	5 %	15 %	3 %	3 %	12 %	11 %	5 %	10 %	1 %	4 %
Fatigue	6 %	8 %	5 %	13 %	6 %	3 %	8 %	10 %	2 %	7 %	3 %	4 %
Troubles du système nerveux central et périphérique												
Céphalées	12 %	17 %	21 %	26 %	6 %	20 %	18 %	19 %	8 %	17 %	5 %	10 %
Étourdissements	6 %	7 %	9 %	11 %	0 %	4 %	5 %	6 %	2 %	4 %	4 %	4 %
Troubles de l'appareil locomoteur												
Arthralgie	6 %	7 %	2 %	14 %	0 %	4 %	10 %	15 %	2 %	10 %	2 %	4 %
Dorsalgie	4 %	7 %	4 %	8 %	3 %	6 %	8 %	4 %	3 %	5 %	6 %	9 %
Myalgie	3 %	3 %	5 %	7 %	0 %	3 %	5 %	6 %	1 %	6 %	0 %	2 %
Troubles du mécanisme de défense												
Fièvre	4 %	7 %	7 %	12 %	0 %	7 %	9 %	10 %	1 %	4 %	1 %	2 %

* Études sur la PR : T07, T09, T14, T15, T18, T22 et T29. Études sur la MC : T08, T11, T16, T20, T21, T23 et T26. Étude sur la SA : Braun. Études sur la CU : T12, T37 et T46. Études sur le psoriasis : T31, T38 et T44. Étude sur le rhumatisme psoriasique (RP) : T50.

† Les événements indésirables énumérés dans ce tableau sont présentés selon leur fréquence dans les groupes infliximab combinés pour toutes les indications. Une fois les fréquences déterminées, les pourcentages sont arrondis à un nombre entier.

TABLEAU 1B : NOMBRE DE PATIENTS ATTEINTS DE LA MALADIE DE CROHN ÂGÉS DE MOINS DE 18 ANS QUI ONT REÇU LE TRAITEMENT ET QUI ONT PRÉSENTÉ AU MOINS 1 ÉVÉNEMENT INDÉSIRABLE (FRÉQUENCE D'AU MOINS 5 %) D'APRÈS LA TERMINOLOGIE PRÉCONISÉE PAR L'OMS SELON LE SYSTÈME, L'APPAREIL OU L'ORGANE*§

	Études sur la MC	
	Placebo	Infliximab
Sujets âgés de moins de 18 ans qui ont reçu le traitement	0	139
Durée moyenne du suivi (semaines)	S.O.	44,1
Terminologie des ÉI selon le système, l'appareil ou l'organe		
Troubles de l'appareil digestif		
Maladie de Crohn	S.O.	27 %
Douleur abdominale	S.O.	22 %
Vomissements	S.O.	22 %
Nausées	S.O.	19 %
Diarrhée	S.O.	13 %
Selles sanguinolentes	S.O.	7 %
Constipation	S.O.	6 %
Dyspepsie	S.O.	6 %
Gastro-entérite	S.O.	5 %
Troubles de l'appareil respiratoire		
Infection des voies respiratoires supérieures	S.O.	29 %
Pharyngite	S.O.	19 %
Toux	S.O.	11 %
Rhinite	S.O.	8 %
Sinusite	S.O.	8 %
Bronchite	S.O.	5 %
Troubles du mécanisme de défense		
Fièvre	S.O.	17 %
Infection virale	S.O.	6 %
Syndrome grippal	S.O.	5 %
Infection bactérienne	S.O.	5 %
Problèmes touchant la peau et les phanères		
Éruptions cutanées	S.O.	10 %
Prurit	S.O.	9 %
Troubles du système nerveux central et périphérique		
Céphalées	S.O.	31 %
Étourdissements	S.O.	6 %
Organisme entier – troubles généraux		
Douleur	S.O.	9 %
Fatigue	S.O.	5 %
Troubles de l'appareil locomoteur		
Arthralgie	S.O.	9 %
Fracture osseuse	S.O.	6 %
Troubles des globules blancs et du système réticulo-endothélial		
Leucopénie	S.O.	8 %
Neutropénie	S.O.	6 %
Troubles vasculaires (extracardiaques)		
Bouffées vasomotrices	S.O.	8 %
Troubles des érythrocytes		
Anémie	S.O.	9 %

‡ Les études sur la MC sont les études T23, T47 et T55.

§ Les événements indésirables énumérés dans ce tableau sont présentés selon leur fréquence dans les groupes infliximab combinés pour toutes les indications. Une fois les fréquences déterminées, les pourcentages sont arrondis à un nombre entier.

TABLEAU 2A : NOMBRE DE PATIENTS ÂGÉS DE 18 ANS OU PLUS QUI ONT REÇU UN TRAITEMENT ET QUI ONT PRÉSENTÉ AU MOINS 1 ÉVÉNEMENT INDÉSIRABLE (FRÉQUENCE DE 1 À MOINS DE 5 %) D'APRÈS LA TERMINOLOGIE PRÉCONISÉE PAR L'OMS SELON LE SYSTÈME, L'APPAREIL OU L'ORGANE‖¶

	Études sur la PR		Études sur la MC		Études sur la SA		Études sur la CU		Études sur le psoriasis		Études sur le RP	
	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab
Sujets âgés de 18 ans ou plus qui ont reçu un traitement	427	1 304	56	1 085	35	70	248	493	334	1 373	98	191
Durée moyenne du suivi (sem.)	52,0	59,9	14,7	46,0	S.O.	S.O.	31,9	40,5	18,1	41,9	20,2	42,8
Terminologie des ÉI préconisée par l'OMS selon le système, l'appareil ou l'organe												
Troubles de l'appareil respiratoire												
Dyspnée	2 %	5 %	0 %	5 %	0 %	4 %	2 %	3 %	1 %	3 %	1 %	3 %
Pneumonie	1 %	4 %	0 %	1 %	0 %	1 %	0 %	2 %	0 %	1 %	0 %	3 %
Réaction allergique d'ordre respiratoire	1 %	2 %	0 %	1 %	0 %	3 %	0 %	1 %	0 %	2 %	1 %	2 %
Troubles de l'appareil digestif												
Gastroentérite	3 %	4 %	2 %	4 %	0 %	3 %	2 %	3 %	1 %	3 %	3 %	1 %
Maladie de Crohn	0 %	0 %	0 %	13 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Stomatite ulcéreuse	5 %	6 %	4 %	3 %	0 %	0 %	1 %	1 %	0 %	1 %	1 %	1 %
Flatulences	1 %	2 %	0 %	6 %	0 %	1 %	2 %	4 %	0 %	0 %	0 %	1 %
Constipation	3 %	2 %	0 %	4 %	0 %	0 %	1 %	2 %	0 %	1 %	2 %	0 %
Colite ulcéreuse	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	25 %	16 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Reflux gastro-œsophagien	1 %	2 %	0 %	2 %	0 %	0 %	2 %	1 %	0 %	1 %	1 %	2 %
Odontalgie	0 %	1 %	2 %	2 %	0 %	1 %	0 %	1 %	1 %	2 %	0 %	1 %
Selles sanguinolentes	1 %	1 %	0 %	3 %	0 %	3 %	1 %	1 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Anorexie	1 %	1 %	0 %	2 %	0 %	0 %	1 %	1 %	0 %	0 %	0 %	1 %
Occlusion intestinale	0 %	0 %	0 %	4 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Problèmes touchant la peau et les phanères												
Urticaire	1 %	4 %	0 %	3 %	0 %	3 %	0 %	1 %	1 %	4 %	0 %	4 %
Transpiration accrue	0 %	2 %	0 %	4 %	0 %	4 %	3 %	3 %	0 %	2 %	0 %	2 %
Alopécie	2 %	3 %	0 %	2 %	0 %	3 %	1 %	3 %	1 %	1 %	2 %	3 %
Dermatite	1 %	2 %	0 %	2 %	0 %	6 %	2 %	1 %	0 %	2 %	0 %	1 %
Dermatite fongique	1 %	3 %	0 %	2 %	0 %	4 %	3 %	1 %	0 %	2 %	1 %	2 %
Psoriasis	0 %	0 %	0 %	1 %	0 %	1 %	1 %	0 %	7 %	5 %	2 %	4 %
Eczéma	1 %	2 %	0 %	3 %	3 %	0 %	3 %	1 %	1 %	1 %	0 %	1 %
Acné	0 %	1 %	0 %	3 %	3 %	6 %	1 %	2 %	1 %	1 %	0 %	0 %
Plaie cutanée	2 %	2 %	0 %	1 %	0 %	1 %	0 %	1 %	0 %	2 %	0 %	1 %
Érythème	0 %	2 %	0 %	2 %	0 %	3 %	1 %	1 %	0 %	1 %	1 %	0 %
Sécheresse cutanée	0 %	1 %	2 %	2 %	0 %	6 %	1 %	3 %	1 %	1 %	0 %	0 %
Éruption érythémateuse	1 %	1 %	2 %	1 %	3 %	7 %	0 %	1 %	0 %	0 %	0 %	1 %
Organisme entier — troubles généraux												
Douleur thoracique	3 %	4 %	5 %	5 %	0 %	3 %	2 %	3 %	0 %	4 %	2 %	4 %
Œdème périphérique	4 %	4 %	2 %	6 %	3 %	0 %	4 %	4 %	2 %	3 %	0 %	3 %
Frissons	2 %	3 %	2 %	3 %	0 %	3 %	2 %	4 %	1 %	3 %	0 %	1 %
Syndrome lié à la perfusion	0 %	2 %	0 %	1 %	0 %	3 %	0 %	2 %	0 %	3 %	0 %	2 %
Plaie	1 %	1 %	0 %	1 %	3 %	0 %	0 %	1 %	0 %	3 %	1 %	3 %
Bouffées de chaleur	0 %	2 %	2 %	2 %	0 %	1 %	2 %	1 %	0 %	1 %	0 %	2 %
Réaction allergique	0 %	1 %	0 %	2 %	0 %	1 %	0 %	2 %	1 %	1 %	1 %	1 %
Asthénie	1 %	1 %	0 %	2 %	0 %	0 %	0 %	1 %	0 %	1 %	1 %	1 %
Réaction impossible à évaluer	0 %	1 %	0 %	2 %	0 %	6 %	1 %	1 %	1 %	1 %	0 %	0 %
Troubles du système nerveux central et périphérique												
Paresthésie	2 %	3 %	0 %	3 %	0 %	3 %	3 %	3 %	1 %	3 %	0 %	0 %
Contractions musculaires involontaires	2 %	4 %	0 %	3 %	0 %	1 %	3 %	2 %	0 %	2 %	1 %	1 %
Hypoesthésie	1 %	2 %	0 %	2 %	0 %	1 %	1 %	1 %	0 %	2 %	1 %	1 %
Vertiges	2 %	2 %	0 %	1 %	6 %	6 %	1 %	1 %	0 %	1 %	1 %	2 %
Migraine	1 %	1 %	0 %	2 %	0 %	0 %	0 %	1 %	0 %	1 %	0 %	1 %
Troubles de l'appareil locomoteur												
Arthrite	1 %	1 %	2 %	4 %	0 %	4 %	1 %	1 %	3 %	7 %	5 %	5 %
Fracture osseuse	3 %	4 %	0 %	2 %	3 %	1 %	0 %	1 %	1 %	1 %	0 %	4 %
Foulure d'un muscle squelettique	2 %	2 %	0 %	1 %	0 %	0 %	1 %	0 %	1 %	3 %	1 %	2 %
Troubles du mécanisme de défense												
Abcès	3 %	4 %	4 %	10 %	0 %	6 %	3 %	3 %	1 %	3 %	2 %	2 %
Syndrome grippal	3 %	4 %	4 %	7 %	0 %	0 %	2 %	4 %	1 %	3 %	0 %	3 %
Moniliase	3 %	5 %	0 %	6 %	0 %	4 %	2 %	3 %	0 %	1 %	0 %	1 %
Symptômes pseudogrippaux	0 %	2 %	2 %	3 %	0 %	4 %	2 %	3 %	1 %	2 %	0 %	2 %
Herpès simplex	1 %	2 %	0 %	1 %	9 %	6 %	2 %	1 %	1 %	2 %	1 %	4 %
Infection	2 %	3 %	0 %	1 %	0 %	1 %	1 %	1 %	1 %	2 %	0 %	1 %
Grippe	1 %	2 %	2 %	3 %	0 %	0 %	2 %	2 %	1 %	2 %	0 %	1 %
Cellulite	1 %	2 %	0 %	1 %	0 %	1 %	0 %	1 %	1 %	1 %	1 %	3 %
Herpès zoster	1 %	1 %	0 %	1 %	0 %	1 %	0 %	1 %	1 %	1 %	0 %	2 %
Infection bactérienne	1 %	1 %	0 %	1 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	1 %	0 %	2 %
Troubles psychiatriques												
Insomnie	4 %	4 %	4 %	7 %	3 %	1 %	2 %	4 %	1 %	2 %	1 %	0 %
Dépression	5 %	5 %	0 %	4 %	0 %	1 %	2 %	3 %	1 %	3 %	2 %	3 %
Anxiété	1 %	3 %	0 %	2 %	0 %	0 %	3 %	2 %	0 %	2 %	1 %	0 %
Troubles du foie et des voies biliaires												
Augmentation du taux de SGPT	4 %	5 %	0 %	3 %	0 %	6 %	1 %	1 %	1 %	4 %	1 %	8 %
Hausse du taux d'enzymes hépatiques	3 %	4 %	0 %	1 %	0 %	14 %	0 %	1 %	0 %	4 %	0 %	2 %
Augmentation du taux de SGOT	2 %	3 %	0 %	2 %	0 %	1 %	0 %	1 %	1 %	3 %	2 %	5 %
Anomalies de la fonction hépatique	1 %	2 %	0 %	1 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	1 %	1 %	2 %
Troubles vasculaires (non coronariens)												
Bouffées vasomotrices	0 %	3 %	2 %	3 %	0 %	1 %	1 %	2 %	0 %	5 %	0 %	3 %
Ecchymoses	2 %	4 %	0 %	2 %	0 %	3 %	1 %	1 %	0 %	2 %	0 %	1 %
Troubles de l'appareil urinaire												
Infections urinaires	5 %	7 %	4 %	4 %	0 %	1 %	2 %	2 %	1 %	2 %	4 %	3 %
Troubles métaboliques et nutritionnels												
Hypokaliémie	0 %	2 %	0 %	4 %	0 %	0 %	0 %	1 %	0 %	0 %	0 %	1 %
Troubles cardiovasculaires généraux												
Hypertension	5 %	6 %	2 %	3 %	3 %	10 %	2 %	2 %	3 %	4 %	2 %	3 %
Hypotension	1 %	2 %	0 %	2 %	3 %	0 %	0 %	2 %	0 %	1 %	0 %	2 %
Troubles des yeux et de la vision												
Conjonctivite	2 %	4 %	2 %	4 %	0 %	0 %	3 %	1 %	0 %	1 %	1 %	1 %
Vision anormale	1 %	2 %	0 %	2 %	0 %	0 %	2 %	1 %	0 %	1 %	0 %	2 %
Troubles des oreilles et de l'audition												
Otite	0 %	2 %	0 %	1 %	0 %	1 %	1 %	1 %	0 %	1 %	0 %	0 %
Troubles des globules blancs et du système réticulo-endothélial												
Leucopénie	1 %	2 %	0 %	1 %	0 %	3 %	0 %	2 %	0 %	1 %	0 %	1 %
Lymphoadénopathie	0 %	1 %	0 %	2 %	0 %	3 %	1 %	1 %	0 %	1 %	0 %	1 %
Troubles des érythrocytes												
Anémie	4 %	4 %	0 %	4 %	0 %	0 %	10 %	5 %	0 %	1 %	0 %	0 %
Troubles touchant le collagène												
Polyarthrite rhumatoïde	6 %	7 %	0 %	0 %	3 %	3 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Troubles au point d'administration/d'application												
Infiltration au point d'injection	3 %	2 %	0 %	2 %	0 %	0 %	1 %	0 %	0 %	2 %	0 %	0 %
Troubles de la fréquence et du rythme cardiaques												
Tachycardie	2 %	2 %	2 %	1 %	0 %	3 %	2 %	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %

‖ Études sur la PR : T07, T09, T14, T15, T18, T22 et T29. Études sur la MC : T08, T11, T16, T20, T21 et T26. Étude sur la SA : Braun. Études sur la CU : T12, T37 et T46. Études sur le psoriasis : T31, T38 et T44. Étude sur le rhumatisme psoriasique (RP) : T50.

¶ Les événements indésirables énumérés dans ce tableau sont présentés selon leur fréquence dans les groupes infliximab combinés pour toutes les indications. Une fois les fréquences déterminées, les pourcentages sont arrondis à un nombre entier.

TABLEAU 2B : NOMBRE DE PATIENTS ÂGÉS DE MOINS DE 18 ANS ATTEINTS DE LA MALADIE DE CROHN QUI ONT REÇU UN TRAITEMENT ET QUI ONT PRÉSENTÉ AU MOINS 1 ÉVÉNEMENT INDÉSIRABLE (FRÉQUENCE DE 1 À MOINS DE 5 %) — TERMINOLOGIE PRÉCONISÉE PAR L'OMS SELON LE SYSTÈME, L'APPAREIL OU L'ORGANE[#]**

	Études sur la MC	
	Placebo	Infliximab
Sujets âgés de moins de 18 ans qui ont reçu un traitement	0	139
Durée moyenne du suivi (semaines)	S.O.	44,1
Terminologie des ÉI selon le système, l'appareil ou l'organe		
Troubles de l'appareil digestif		
Flatulence	S.O.	4 %
Fistule anale	S.O.	3 %
Anorexie	S.O.	3 %
Entéro-colite	S.O.	3 %
Sténose intestinale	S.O.	2 %
Pancréatite	S.O.	2 %
Proctalgie	S.O.	2 %
Stomatite ulcéreuse	S.O.	2 %
Odontologie	S.O.	2 %
Dysphagie	S.O.	1 %
Hémorragie rectale	S.O.	1 %
Obstruction intestinale	S.O.	1 %
Douleur buccale	S.O.	1 %
Troubles de l'appareil respiratoire		
Dyspnée	S.O.	4 %
Réaction allergique des voies respiratoires	S.O.	4 %
Épistaxie	S.O.	3 %
Pneumonie	S.O.	2 %
Asthme	S.O.	1 %
Bronchospasme	S.O.	1 %
Troubles du mécanisme de défense		
Abcès	S.O.	4 %
Moniliase	S.O.	4 %
Infection	S.O.	3 %
Grippe	S.O.	3 %
Cellulite	S.O.	1 %
Herpès zoster	S.O.	1 %
Mononucléose infectieuse	S.O.	1 %
Problèmes touchant la peau et les phanères		
Fendillement de la peau	S.O.	4 %
Eczéma	S.O.	4 %
Plaie cutanée	S.O.	3 %
Acné	S.O.	2 %
Dermatite de contact	S.O.	2 %
Dermatite fongique	S.O.	2 %
Éruption érythémateuse	S.O.	2 %
Sécheresse cutanée	S.O.	2 %
Verrue	S.O.	2 %
Alopécie	S.O.	1 %
Hypertrophie cutanée	S.O.	1 %
Transpiration accrue	S.O.	1 %
Urticaire	S.O.	1 %
Troubles du système nerveux central et périphérique		
Paresthésie	S.O.	2 %
Migraine	S.O.	1 %
Organisme entier — troubles généraux		
Réaction allergique	S.O.	4 %
Douleur thoracique	S.O.	3 %
Asthénie	S.O.	1 %
Œdème périphérique	S.O.	1 %
Troubles de l'appareil locomoteur		
Myalgie	S.O.	4 %
Dorsalgie	S.O.	2 %
Entorse	S.O.	1 %
Troubles des globules blancs et du système réticulo-endothélial		
Éosinophilie	S.O.	3 %
Lympoadénopathie	S.O.	1 %
Monocytose	S.O.	1 %
Troubles vasculaires (extracardiaques)		
Ecchymoses	S.O.	4 %
Troubles psychiatriques		
Insomnie	S.O.	4 %
Somnolence	S.O.	3 %
Anxiété	S.O.	2 %
Dépression	S.O.	2 %
Irritabilité	S.O.	1 %
Tentative de suicide	S.O.	1 %
Troubles des yeux et de la vision		
Conjonctivite	S.O.	4 %
Douleur aux yeux	S.O.	3 %
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Perte pondérale	S.O.	3 %
Déshydratation	S.O.	2 %
Troubles du foie et des voies biliaires		
Hausse du taux d'enzymes hépatiques	S.O.	2 %
Anomalies de la fonction hépatique	S.O.	2 %
Augmentation du taux de SGOT	S.O.	1 %
Augmentation du taux de SGPT	S.O.	1 %
Troubles cardiovasculaires généraux		
Syncope	S.O.	2 %
Hypotension	S.O.	1 %
Troubles au point d'administration/d'application		
Infiltration au point d'injection	S.O.	4 %
Troubles des oreilles et de l'audition		
Mal d'oreille	S.O.	2 %
Otite moyenne	S.O.	2 %
Troubles de la fonction reproductive		
Dysménorrhée	S.O.	2 %
Kyste de l'ovaire	S.O.	1 %
Troubles de l'appareil urinaire		
Dysurie	S.O.	1 %
Troubles touchant le collagène		
Titrage positif d'anticorps antinucléaires	S.O.	3 %
Troubles des plaquettes, saignements et problèmes de coagulation		
Thrombocytopénie	S.O.	1 %

Les études sur la MC sont les études T23, T47 et T55.

** Les événements indésirables énumérés dans ce tableau sont présentés selon leur fréquence dans les groupes infliximab combinés pour toutes les indications. Une fois les fréquences déterminées, les pourcentages sont arrondis à un nombre entier.

Réactions liées à la perfusion

Réactions aiguës

Dans le cadre des essais cliniques, on entendait par *réaction liée à la perfusion*, un événement indésirable survenant pendant la perfusion ou au cours de la période d'observation de 1 à 2 heures suivant celle-ci. Au total, environ 20 % des patients traités par REMICADE® dans l'ensemble des essais cliniques, portant surtout sur la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn chez l'adulte, ont subi une telle réaction, contre 7 % des patients recevant un placebo. Lors de ces essais cliniques, environ 3 % des perfusions de REMICADE® se sont accompagnées de symptômes non spécifiques comme la fièvre ou les frissons; 1 %, de réactions cardiopulmonaires (principalement des douleurs thoraciques, de l'hypotension, de l'hypertension ou de la dyspnée); et moins de 1 %, de prurit ou d'urticaire et de symptômes mixtes de prurit et d'urticaire et de réactions cardiopulmonaires. Des réactions graves liées à la perfusion se sont produites chez moins de 1 % des patients et comprenaient l'anaphylaxie, les convulsions, les éruptions érythémateuses et l'hypotension. On a mis fin au traitement par REMICADE® chez environ 3 % des patients pour cause de réactions liées à la perfusion, et tous les patients ont récupéré à la suite d'un traitement ou de l'arrêt de la perfusion, ou des deux. Les perfusions de REMICADE® administrées après la première perfusion n'ont pas été associées à une fréquence accrue de réactions. Dans les cas de rhumatisme psoriasique (IMPACT 2), des réactions liées à la perfusion ont été observées chez 12 % des patients traités par REMICADE® et chez 7 % des patients du groupe placebo. Des 1 376 perfusions de REMICADE® administrées, 2 % ont provoqué une réaction. Dans les cas de psoriasis en plaques, des réactions liées à la perfusion ont été observées chez 22 % des patients traités par REMICADE® et chez 5 % des patients du groupe placebo. Des 8 366 perfusions de REMICADE® administrées, 5 % ont provoqué une réaction.

Jusqu'à la semaine 30 des études ACT 1 et ACT 2, sur la colite ulcéreuse, la proportion de sujets ayant éprouvé des réactions liées à la perfusion était comparable dans le groupe ayant reçu le placebo et les groupes traités à l'infliximab. À la semaine 54, ce taux avait augmenté et était plus élevé dans les groupes infliximab que dans le groupe placebo (13,4 % *vs* 9,4 %). Les sujets ont été plus nombreux à signaler une réaction liée à la perfusion dans le groupe traité par 10 mg/kg d'infliximab que dans le groupe ayant reçu la dose de 5 mg/kg d'infliximab (16,1 % *vs* 10,7 %).

Les patients qui sont devenus porteurs d'anticorps dirigés contre l'infliximab étaient plus susceptibles de subir une réaction liée à la perfusion que ceux qui n'en n'étaient pas porteurs (dans une proportion de 3 contre 1 environ). L'administration concomitante d'immunosuppresseurs a semblé réduire la fréquence de formation d'anticorps dirigés contre l'infliximab et de réactions liées à la perfusion (voir la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Immunogénicité* et *Interactions médicamenteuses*).

Dans le cadre de la pharmacovigilance, des cas de réactions anaphylactoïdes y compris d'œdème laryngé ou pharyngé et de bronchospasme grave, et de convulsions survenues pendant le traitement par REMICADE® ont été signalés (voir la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Événements d'ordre neurologique*).

Réactions consécutives à la réadministration

Dans un essai clinique réunissant 41 patients atteints de la maladie de Crohn, 10 des 37 patients traités de nouveau à l'infliximab après une interruption de 2 à 4 années ont présenté des événements indésirables de 3 à 12 jours après la perfusion; 6 de ces réactions étaient considérées comme graves. Les signes et les symptômes de telles réactions englobaient la myalgie ou l'arthralgie accompagnée de fièvre ou d'éruptions cutanées, ou les deux. Certaines personnes ont également présenté un prurit, un œdème du visage, des mains ou des lèvres, de la dysphagie, de l'urticaire, des maux de gorge ou des céphalées. Les personnes qui ont connu ces événements indésirables n'avaient pas manifesté d'événements indésirables liés à la perfusion lors du premier traitement à l'infliximab. Parmi les patients, 9 des 23 (39 %) qui avaient reçu une formule liquide, qu'on n'utilise plus maintenant, ont présenté de tels événements indésirables, par rapport à 1 personne sur 14 (7 %) ayant reçu la formule lyophilisée. Les données cliniques colligées ne permettent pas de déterminer si la survenue de ces réactions était liée à la formule employée. Dans tous les cas, les signes et les symptômes de la réaction ont diminué substantiellement ou ont disparu à la suite d'un traitement. Nous n'avons que peu de données sur la fréquence de tels événements lors d'interruptions du traitement ayant duré de un à deux ans. Ces événements n'avaient été observés que peu fréquemment dans le cadre d'essais cliniques et de la pharmacovigilance pour des interruptions de moins de un an.

Au cours des 3 études sur le psoriasis, 1 % des patients (15/1 373) ont possiblement éprouvé une réaction d'hypersensibilité retardée, se manifestant par des symptômes d'arthralgie, de myalgie, de fièvre et d'éruptions cutanées à la suite des perfusions d'infliximab et ce, souvent en début de traitement. Aucune réaction possible d'hypersensibilité retardée n'a été mise en évidence au cours de l'étude sur le rhumatisme psoriasique (IMPACT 2).

Infections

Dans les essais cliniques portant sur REMICADE®, surtout dans le traitement de la PR et de la MC, des infections traitées ont été signalées chez 36 % des patients recevant REMICADE® (suivi d'une durée moyenne de 53 semaines) et 28 % des sujets recevant le placebo (suivi d'une durée moyenne de 47 semaines). Dans le cadre de l'essai ATTRACT*, des infections traitées ont été signalées chez 60 % des patients recevant REMICADE® comme traitement de la PR (suivi d'une durée moyenne de 97 semaines) et 43 % des sujets recevant le placebo (suivi d'une durée moyenne de 75 semaines); la fréquence des infections traitées augmentait en fonction de la dose de REMICADE®. Dans le cadre de l'essai ASPIRE†, des infections traitées ont été signalées chez 37 % des patients recevant REMICADE® comme traitement de la PR (suivi d'une durée moyenne de 54 semaines) et 30 % des sujets recevant le placebo (suivi d'une durée moyenne de 52 semaines). Les infections signalées le plus souvent lors des études sur la PR touchaient les voies respiratoires (entre autres, infections des voies respiratoires supérieures, sinusite, pharyngite et bronchite) et l'appareil urinaire. Les résultats de l'essai ATTRACT et des études ACCENT I‡ et ACCENT II§ n'indiquent pas que l'emploi de REMICADE® comporte un plus grand risque d'infection grave ou de septicémie que celui du placebo. Cependant, lors de l'étude ATTRACT, l'incidence combinée des événements sérieux que sont la pneumonie et la pneumonie lobaire était plus élevée chez les patients qui prenaient de l'infliximab et du méthotrexate que chez les patients qui prenaient seulement du méthotrexate (2,6 % et 1,2 % respectivement). Lors de l'étude ASPIRE, l'incidence de pneumonie grave était également plus élevée chez les patients qui prenaient de l'infliximab et du méthotrexate que chez les patients qui prenaient seulement du méthotrexate (2,5 % et 0 % respectivement). Au cours d'autres études ayant porté sur la polyarthrite rhumatoïde, l'incidence des infections sérieuses, dont la pneumonie, était plus élevée parmi les patients ayant reçu de l'infliximab et du MTX que chez les patients qui avaient été traités par le MTX seulement, surtout s'ils avaient reçu une dose initiale d'infliximab égale ou supérieure à 6 mg/kg, soit une dose plus forte que celle qui est normalement recommandée. Chez les patients traités par REMICADE®, les infections graves signalées comprenaient la pneumonie, la cellulite, les abcès et la septicémie. Au cours de l'essai ATTRACT, 3 patients sont décédés : l'un à la suite d'une tuberculose miliaire, un autre, à la suite d'une coccidioïdomycose disséminée, et le dernier, à la suite d'une septicémie. Quatre participants à l'étude ASPIRE ont reçu un diagnostic de tuberculose. Un participant à l'étude ACCENT I a reçu un diagnostic de tuberculose. Lors de l'essai EXPRESS II||, 2 patients atteints de psoriasis ont reçu un diagnostic de tuberculose. D'autres cas de tuberculose, notamment de tuberculose disséminée, ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance. La plupart des cas de tuberculose sont apparus dans les deux mois suivant l'instauration du traitement à l'infliximab, ce qui pourrait indiquer une réactivation des foyers dormants (voir la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — RISQUE D'INFECTIONS*). Dans le cadre de l'étude ACCENT II, on a signalé des infections graves, soit une nocardiose (un patient) et une cytomégalovirose (un patient). Par ailleurs, un nouvel abcès s'est formé dans les 8 à 16 semaines suivant la dernière perfusion de REMICADE® chez 12 % des patients atteints d'une forme fistulisante de la maladie de Crohn et ayant participé à l'étude T20. Lors de l'étude ACCENT II, on n'a noté aucune différence entre le groupe traité par REMICADE® et le groupe ayant reçu le placebo à des doses d'entretien pour ce qui est de la proportion de patients présentant de nouveaux abcès à proximité des fistules (voir la section *ESSAIS CLINIQUES — Maladie de Crohn avec fistulisation*). Dans le cadre des études sur le psoriasis, 1,5 % des patients (suivi d'une durée moyenne de 41,9 semaines) traités par REMICADE® et 0,6 % des patients (suivi d'une durée moyenne de 18,1 semaines) du groupe placebo ont contracté des infections graves. Lors de l'étude EXPRESS¶, un patient est décédé des suites d'une septicémie. Durant l'étude IMPACT 2# sur le rhumatisme psoriasique, 1,6 % des patients (suivi d'une durée moyenne de 42,8 semaines) traités par REMICADE® et 2,0 % des patients (suivi d'une durée moyenne de 20,2 semaines) du groupe placebo ont contracté une infection grave.

Lors des études cliniques sur REMICADE® menées chez des patients atteints de colite ulcéreuse (ACT 1 et ACT 2**), les infections signalées le plus souvent étaient les suivantes : infection des voies respiratoires supérieures (IVRS), sinusite, pharyngite, bronchite et moniliase. Lors des études sur la colite ulcéreuse, dans les groupes traités par REMICADE®, des infections étaient apparues chez 30,6 % des patients à la semaine 30 (suivi d'une durée moyenne de 26,9 semaines) et chez 40,1 % des patients à la semaine 54 (suivi d'une durée moyenne de 41,1 semaines); par ailleurs, dans le groupe placebo, on signalait des infections chez 29,5 % des patients à la semaine 30 (suivi d'une durée moyenne de 22,2 semaines) et chez 32,8 % des patients à la semaine 54 (suivi d'une durée moyenne de 32,2 semaines). Les patients atteints de colite ulcéreuse ont contracté des infections, parfois graves, similaires à celles qui ont été signalées dans les autres essais cliniques; on a rapporté entre autres un cas de tuberculose et un cas d'histoplasmose mortelle.

Des cas d'infections causées par divers agents pathogènes, dont des virus, des bactéries, des champignons et des protozoaires, ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance. Des infections touchant tous les systèmes ont été rapportées chez les patients recevant REMICADE®, qui prenaient ou non des immunosuppresseurs en concomitance.

* ATTRACT (*the Anti-TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy*)

† ASPIRE (*the Active-controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset*)

‡ ACCENT I (*the Anti-TNF Trial in Long-Term Treatment of Moderately to Severely Active Crohn's Disease*)

§ ACCENT II (*the Anti-TNF Trial in Long-Term Treatment of Fistulising Crohn's Disease*)

|| EXPRESS II (*Evaluation of Infliximab for Psoriasis in a REMICADE® Efficacy and Safety Study*)

¶ EXPRESS (*European Infliximab for Psoriasis (REMICADE®) Efficacy and Safety Study*)

IMPACT 2 (*Induction and Maintenance Psoriatic Arthritis Clinical Trial*)

** ACT 1 et ACT 2 (*the Anti-TNF Trials in Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis*)

Auto-anticorps/Syndrome pseudolupique

Environ 55 % des 1 598 patients traités à l'infliximab dans le cadre d'essais cliniques (surtout pour la PR et la MC) sont devenus porteurs d'anticorps antinucléaires (AAN) entre le début et la fin de l'étude, contre 20 % environ des 265 patients ayant reçu le placebo. Par ailleurs, des anticorps anti-ADN à double brin (anti-ADNdb) sont apparus chez approximativement 19 % des 2 116 patients traités à l'infliximab, mais ces anticorps ne sont apparus chez aucun des 422 patients recevant le placebo. Les cas de lupus et de syndrome pseudolupique sont cependant demeurés rares.

À la semaine 102 de l'essai ATTRACT, sur la polyarthrite rhumatoïde, 62 % des patients traités par REMICADE® étaient devenus séropositifs à l'égard d'anticorps antinucléaires (AAN) entre l'évaluation de sélection et la dernière évaluation comparativement à 27 % des patients qui avaient reçu un placebo. À la semaine 58 de l'essai ASPIRE, 66 % des patients traités par REMICADE® étaient devenus séropositifs à l'égard d'AAN entre l'évaluation de sélection et la dernière évaluation comparativement à 21 % des patients qui avaient reçu un placebo. Dans le cadre de ces deux études sur la polyarthrite rhumatoïde, des anticorps anti-ADN à double brin (anti-ADNdb) sont apparus chez approximativement 15 % des patients traités par REMICADE®, mais de tels anticorps ne sont apparus chez aucun des patients ayant reçu le placebo. On n'a fait aucun lien entre la dose ou le schéma posologique de REMICADE® et l'apparition d'AAN ou d'anticorps anti-ADNdb.

Au total, 40 % des patients atteints de la maladie de Crohn traités par REMICADE® chez lesquels on a recherché la présence d'AAN sont devenus séropositifs à cet égard entre l'évaluation de sélection et l'évaluation finale. Des anticorps anti-ADNdb sont apparus chez environ 20 % des patients atteints de la maladie de Crohn qui ont été traités par REMICADE®. Ce phénomène n'a pu être relié à la dose ni à la durée du traitement par ce médicament. Toutefois, on a remarqué que les patients atteints de la maladie de Crohn qui prenaient un immunosuppresseur au début du traitement ont été moins nombreux à produire des anticorps anti-ADNdb (3 % *vs* 21 % chez les patients qui ne prenaient pas ce type de médicaments). Ces patients étaient environ deux fois plus susceptibles de devenir séropositifs à l'égard des anticorps anti-ADNdb s'ils étaient porteurs d'AAN au début de l'étude.

Jusqu'à la semaine 50 de l'étude EXPRESS, sur le traitement du psoriasis en plaques, des anticorps antinucléaires sont apparus chez 59 % des patients traités par REMICADE®, contre 2 % des patients du groupe placebo. Des anticorps anti-ADNdb se sont formés chez 16 % des patients traités par REMICADE®, mais aucun cas n'a été noté chez les patients du groupe placebo. Jusqu'à la semaine 50 de l'étude EXPRESS II, sur le traitement du psoriasis en plaques, des anticorps antinucléaires se sont formés chez 65 % des patients traités par REMICADE® et chez 8 % des patients du groupe placebo. Des anticorps anti-ADNdb se sont formés chez 27 % des patients traités par REMICADE®, mais aucun cas n'a été noté chez les patients du groupe placebo. On n'a fait aucun lien entre la dose ou le schéma posologique de REMICADE® et l'apparition d'AAN ou d'anticorps anti-ADNdb.

Jusqu'à la semaine 66 de l'étude IMPACT 2, sur le traitement du rhumatisme psoriasique, des anticorps antinucléaires se sont formés chez 59 % des patients traités par REMICADE® et chez 11 % des patients du groupe placebo. Des anticorps anti-ADNdb se sont formés chez 12 % des patients traités par REMICADE®, mais aucun cas n'a été noté chez les patients du groupe placebo.

Au cours des essais cliniques, on a diagnostiqué un syndrome pseudolupique possible chez 14 patients; 4 étaient atteints de la maladie de Crohn, 8, de psoriasis en plaques (dont 7 [0,5 %] ont été traités à l'infliximab et 1 [0,3 %] a reçu le placebo) et 2, de polyarthrite rhumatoïde. L'état de ces 14 patients s'est amélioré une fois qu'on a mis fin au traitement et qu'on leur a administré un traitement approprié. Un patient psoriasique prenant de l'hydralazine en concomitance a subi une atteinte du système nerveux central. Personne n'a manifesté d'atteinte rénale. Aucun cas de syndrome pseudolupique n'a été signalé au cours des études sur le rhumatisme psoriasique. Le syndrome pseudolupique noté chez un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde était toujours présent à la fin de l'étude; nous ne disposons d'aucun renseignement supplémentaire à ce sujet. Un patient atteint de la maladie de Crohn a fait une réaction pseudolupique au cours de la période de suivi, celle-ci ayant parfois duré jusqu'à 3 ans (voir la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Auto-immunité*).

Complications hépatobiliaires

Depuis l'arrivée de REMICADE® sur le marché, on a observé de très rares cas de jaunisse et d'hépatite dont certains s'accompagnaient de manifestations d'hépatite auto-immune (voir la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Fonction hépatique/biliaire/pancréatique*).

Dans le cadre des essais cliniques, on a noté des hausses légères ou modérées des taux d'ALT et d'AST chez des patients qui recevaient REMICADE®, sans que l'état de ces derniers ait évolué vers des lésions hépatiques graves. Des hausses des taux de transaminases ont été observées (plus fréquentes dans le cas de l'ALT que dans celui de l'AST) chez un plus grand pourcentage de patients traités par REMICADE® que chez les témoins, que ce médicament ait été administré en monothérapie ou en association avec d'autres immunosuppresseurs. La plupart de ces anomalies ont été passagères. Toutefois, elles se sont prolongées chez un faible nombre de patients. En règle générale, les patients dont les taux d'ALT et d'AST augmentaient étaient asymptomatiques. En outre, ces anomalies se sont atténuées ou se sont complètement résorbées, peu importe que l'on ait poursuivi ou interrompu le traitement par REMICADE® ou que l'on ait modifié le traitement médicamenteux concomitant.

Affections malignes/Troubles lymphoprolifératifs

Dans le volet contrôlé d'essais cliniques sur les inhibiteurs du TNF, quels qu'ils soient, on a observé un plus grand nombre de cas de lymphome chez les patients recevant un anti-TNF que chez les témoins. Dans le volet contrôlé et ouvert d'essais cliniques sur REMICADE®, 4 patients sur les 4 293 traités par REMICADE® ont présenté un lymphome (la période de suivi médiane étant de 1,0 année) alors qu'il n'y a eu aucun cas chez les 1 265 sujets témoins (la période de suivi médiane étant de 0,5 année). Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, on a observé 2 cas de lymphome, ce qui représente un taux de 0,08 cas par tranche de 100 années-patients de suivi et correspond environ à 3 fois le taux escompté dans la population en général. Après regroupement des données recueillies chez les sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde, de la maladie de Crohn, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante ou de colite ulcéreuse, on a observé 4 lymphomes, ce qui représente un taux de 0,10 cas par tranche de 100 années-patients de suivi et correspond environ à 5 fois le taux escompté dans la population en général. Les personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde ou de la maladie de Crohn, notamment celles qui présentent de fortes poussées évolutives ou qui sont exposées depuis longtemps à des agents immunosuppresseurs, risquent davantage d'être atteintes de lymphomes que la population en général (le risque pouvant être multiplié plusieurs fois), même si elles ne reçoivent aucun inhibiteur du TNF.

Dans le volet contrôlé d'essais cliniques sur certains inhibiteurs du TNF, dont REMICADE®, on a observé un plus grand nombre de cas d'affections malignes autres qu'un lymphome chez les patients qui recevaient ces inhibiteurs du TNF que chez les témoins. Dans le volet contrôlé d'essais cliniques sur REMICADE® employé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de la maladie de Crohn, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante ou de colite ulcéreuse modérée à grave, on a diagnostiqué une affection maligne chez 14 patients sur les 2 897 traités par REMICADE® et chez 1 patient seulement sur les 1 262 sujets témoins (ce qui correspond à un taux de 0,63 cas par tranche de 100 années-patients chez les patients traités par REMICADE® comparativement à 0,13 cas par tranche de 100 années-patients chez les témoins), la durée de suivi médiane étant de 0,5 année pour ceux recevant REMICADE® et de 0,4 année pour les témoins. Les affections malignes les plus courantes ont été le cancer du sein, le cancer colorectal et le mélanome. Le taux d'affections malignes autres qu'un lymphome chez les sujets recevant REMICADE® était similaire à celui escompté dans la population en général, tandis qu'il était plus bas que prévu chez les témoins.

On ignore si le traitement anti-TNF joue un rôle dans l'apparition d'affections malignes. La fréquence des affections malignes notée dans les essais cliniques sur REMICADE® ne peut être comparée à celle observée lors d'essais cliniques sur d'autres anti-TNF et ne peut servir à extrapoler les taux que de plus vastes populations de patients sont susceptibles de présenter. On doit user de prudence avant de prescrire un traitement par REMICADE® à des patients ayant des antécédents d'affections malignes ou avant de poursuivre le traitement chez ceux qui ont présenté une affection maligne alors qu'ils prenaient REMICADE®.

Lors de l'étude IMPACT 2, sur le traitement du rhumatisme psoriasique, 2 cas d'affections malignes ont été signalés en 54 semaines (lymphome de Hodgkin de stade I chez un patient traité par REMICADE® et carcinome basocellulaire chez un patient du groupe placebo). Par ailleurs, aucune affection maligne n'a été signalée en 50 semaines lors de l'étude IMPACT. Un adénocarcinome du pancréas a été signalé 2 mois après la fin de la période de prolongation de un an de l'étude IMPACT.

Au cours des essais où REMICADE® était utilisé dans le traitement du psoriasis en plaques, aucun lymphome n'est apparu. Dans les volets contrôlés par placebo des études sur le psoriasis, 7 des 1 123 patients traités par REMICADE®, toutes doses confondues (443 années-patients), ont reçu un diagnostic de cancer de la peau autre qu'un mélanome (CPAM), ce qui ne s'est produit chez aucun des 334 patients ayant reçu le placebo (113 années-patients). Parmi les 1 373 patients psoriasiques qui ont été traités par REMICADE®, toutes doses confondues, lors des volets contrôlés et non contrôlés des études sur le psoriasis (1 101 années-patients), 17 ont reçu un diagnostic de CPAM (12 étaient atteints d'un carcinome basocellulaire, et 5, d'un épithéliома spino-cellulaire). Compte tenu de la taille du groupe placebo et de la durée limitée des volets contrôlés des études, il est impossible de tirer des conclusions fermes. Il importe d'examiner les patients traités par REMICADE® à la recherche de tout CPAM. Deux cancers non cutanés (un cancer du sein et un adénocarcinome) ont été signalés au cours des essais cliniques sur le psoriasis.

Insuffisance cardiaque congestive

Lors d'une étude de phase II visant à évaluer le traitement par REMICADE® chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) de classe III ou IV selon la NYHA (fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤ 35 %), on a noté une plus grande fréquence d'hospitalisation et de mortalité dues à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque chez les patients traités par REMICADE®, et particulièrement chez ceux qui avaient reçu des perfusions de 10 mg/kg. Au total, 150 patients ont été traités au moyen de 3 perfusions de REMICADE® (à raison de 5 ou 10 mg/kg) ou d'un placebo, et ce, pendant 6 semaines. Au bout de 28 semaines, 4 des 101 patients traités par REMICADE® (l'un ayant reçu les perfusions de 5 mg/kg, et les trois autres, des perfusions de 10 mg/kg) sont décédés, alors qu'aucun décès n'est survenu dans le groupe placebo composé de 49 sujets. À la semaine 38, pendant la période de suivi, 9 patients traités par REMICADE® (2 ayant reçu les perfusions de 5 mg/kg, et les 7 autres, celles de 10 mg/kg) sont décédés, alors qu'un seul décès a été signalé dans le groupe placebo. À la semaine 28, 14 des 101 patients traités par REMICADE® (3 ayant reçu les perfusions de 5 mg/kg, et les 11 autres, celles de 10 mg/kg) ont été hospitalisés pour cause d'aggravation de leur ICC, comparativement à 5 des 49 ayant reçu le groupe placebo (voir les sections *CONTRE-INDICATIONS* et *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Système cardiovasculaire*).

Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques

Voici, par ordre alphabétique, les autres événements indésirables (dont la fréquence a été inférieure à 1 %) pertinents sur le plan médical, classés selon les systèmes ou appareils visés.

Appareil cardiovasculaire : collapsus cardiovasculaire, hypotension orthostatique, pâleur.

Appareil digestif : augmentation de l'appétit, diarrhée sanglante, fistule anale, gastrite, iléus, pancréatite, péritonite, rectorragie, sténose intestinale.

Appareil locomoteur : hernie discale, raideur articulaire, trouble tendineux.

Appareil reproducteur : adénofibrome mammaire, aménorrhée, douleur mammaire (femmes), dysménorrhée, irrégularité menstruelle, ménorragie.

Appareil respiratoire : asthme, bronchospasme, épanchement pleural, épistaxis, hémoptysie, infection des voies respiratoires, insuffisance respiratoire, laryngite, œdème pulmonaire, pneumonie lobaire, syndrome de détresse respiratoire de l'adulte.

Appareil urinaire : calculs rénaux, dysurie, insuffisance rénale, pyélonéphrite.

Collagène : anticorps anti-ADN, résultat positif au dosage du facteur antinucléaire, syndrome lupique.

Défenses immunitaires : infection fongique, infection virale, maladie sérique, septicémie, tuberculose.

Érythrocytes : anémie ferriprive, anémie hémolytique.

Facultés mentales : amnésie, confusion, irritabilité, nervosité, tentative de suicide.

Foie et système biliaire : atteinte hépatocellulaire, bilirubinémie, cholécystite, cholélithiase, hépatite, hépatomégalie, stéatose hépatique, taux élevé de GGT.

Fréquence et rythme cardiaques : arrêt cardiaque, arythmie, bradycardie, palpitations.

Leucocytes et système réticulo-endothélial : lymphocytose, neutropénie, neutrophilie.

Métabolisme et nutrition : hypercholestérolémie.

Myocarde, endocarde, péricarde et valvule du sinus coronarien : infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, insuffisance mitrale, souffle cardiaque.

Néoplasies : adénocarcinome, cancer de la vessie, cancer de l'utérus, cancer du rectum, cancer du sein, carcinome basocellulaire, épithéliома spino-cellulaire, lymphome, mélanome malin.

Oreilles et audition : otite externe.

Organes sensoriels (autres) : agueusie, dysgueusie.

Organisme entier : douleur thoracique rétrosternale, frissons, hernie du diaphragme, œdème généralisé, réaction anaphylactoïde, séquelles d'interventions chirurgicales et autres.

Peau et annexes cutanées : éruption maculopapuleuse, éruption pustuleuse, érythème noueux, fasciite, œdème périorbital, réaction de photosensibilité.

Plaquettes, circulation et coagulation : thrombocytopénie.

Point d'administration/d'application : ecchymose au point d'injection, enflure au point d'injection, infection au point d'injection, inflammation au point d'injection.

Sang : pancytopénie, splénomégalie.

Système endocrinien : hypothyroïdie, insuffisance surrénalienne.

Système nerveux autonome : incontinence fécale.

Système nerveux central et périphérique : ataxie, dysesthésie, hyperkinésie, méningite, neuropathie périphérique, névralgie, névrite, névrite optique, tremblements.

Vaisseaux (non coronariens) : embolie pulmonaire, infarctus cérébral, ischémie cérébrale, vascularite, thrombophlébite.

Yeux et vision : douleur aux yeux, glaucome, iritis, production anormale de larmes, sclérite.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Les événements indésirables d'ordre hématologique sérieux et pertinents sur le plan médical qui se sont produits chez ≥ 0,2 % des patients, ou les effets indésirables d'ordre hématologique pertinents sur le plan clinique qui ont été observés lors des essais cliniques sont les suivants : pancytopénie, thrombocytopénie, anémie, anémie hémolytique, neutropénie et leucopénie.

TABLEAU 3 : PROPORTION DE PATIENTS AYANT EU DES TAUX ÉLEVÉS D'ALT DURANT LES ESSAIS CLINIQUES

	Proportion de patients ayant eu des taux élevés d'ALT					
	De > 1 à < 3 fois la LSN		≥ 3 fois la LSN		≥ 5 fois la LSN	
	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab
Polyarthrite rhumatoïde*	24,0 %	34,4 %	3,2 %	3,9 %	0,8 %	0,9 %
Maladie de Crohn†	34,1 %	38,8 %	3,5 %	5,1 %	0,0 %	1,7 %
Colite ulcéreuse‡	12,4 %	17,4 %	1,2 %	2,5 %	0,4 %	0,6 %
Rhumatisme psoriasique§	16,3 %	49,5 %	0,0 %	6,8 %	0,0 %	2,1 %
Psoriasis en plaques||	23,8 %	49,4 %	0,4 %	7,7 %	0,0 %	3,4 %
Maladie de Crohn chez l'enfant¶	S.O.	18,2 %	S.O.	4,4 %	S.O.	1,5 %

*Remarque : Les patients du groupe placebo ont reçu du méthotrexate tandis que ceux du groupe infliximab ont reçu de l'infliximab et du méthotrexate. Le suivi s'est échelonné sur une période médiane de 58 semaines dans le groupe placebo et dans le groupe infliximab. Données sur la PR tirées des essais ATTRACT (T22) et ASPIRE (T29).

† Remarque : Les patients des groupes placebo des deux études de phase III sur la maladie de Crohn, soit ACCENT I et ACCENT II, ont reçu une dose d'infliximab de 5 mg/kg au début de l'étude, puis un placebo pendant la phase d'entretien. Les patients qui ont été affectés au traitement d'entretien au moyen du placebo et qui ont reçu de l'infliximab à la suite d'une permutation sont comptés dans le groupe infliximab pour les fins de ce tableau. Le suivi s'est échelonné sur une période médiane de 54 semaines.

‡ L'étude ACT 1 (C0168T37) d'une durée de 54 semaines et l'étude ACT II (C0168T46) d'une durée de 30 semaines sont au nombre des études réalisées sur la colite ulcéreuse; la durée moyenne du suivi effectué correspond à 30,8 semaines pour le groupe infliximab et à 30,1 semaines pour le groupe placebo.

§ Lors de l'étude IMPACT 2, la durée médiane du suivi était de 39,1 semaines pour le groupe traité à l'infliximab et de 18,1 semaines pour le groupe placebo.

|| Lors des études EXPRESS et EXPRESS II, la durée médiane du suivi était de 16,1 semaines pour le groupe placebo et de 50,1 semaines pour les groupes traités à l'infliximab.

¶ Enfants ayant participé aux études T23, T55 et T47 (REACH) sur la maladie de Crohn. Le suivi s'est échelonné sur une période médiane de 53,0 semaines.

La fréquence d'élévation de la concentration d'ALT à des valeurs d'au moins trois fois la limite supérieure de la normale était variable entre les groupes traités à l'infliximab et le groupe placebo; l'écart noté était toutefois plus marqué au cours des essais cliniques sur le psoriasis et le rhumatisme psoriasique que lors des études sur la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse.

Voir la section *EFFETS INDÉSIRABLES — Complications hépatobiliaires*.

Effets indésirables chez les enfants :

Maladie de Crohn

Les événements indésirables chez les enfants atteints de la maladie de Crohn traités par REMICADE® qui se sont produits à une fréquence d'au moins 5 % ou à une fréquence de 1 à moins de 5 % sont présentés aux Tableaux 1B et 2B, respectivement. En général, les événements indésirables survenus chez des enfants atteints de la maladie de Crohn qui avaient reçu REMICADE® étaient similaires — par la fréquence et le type — à ceux observés au sein de la population adulte souffrant de la même maladie. Les différences notées entre les adultes et les enfants ainsi que d'autres considérations particulières sont abordées dans les paragraphes qui suivent.

Les événements indésirables suivants ont été signalés plus souvent chez les 103 enfants atteints de la maladie de Crohn (étude de phase III REACH) qui, après répartition aléatoire, ont reçu 5 mg/kg de REMICADE® pendant 54 semaines que chez les 385 adultes atteints de la maladie de Crohn (étude ACCENT I) — dont 193 ont reçu 5 mg/kg, et les 192 autres, 10 mg/kg de REMICADE®), pendant 54 semaines : anémie (10,7 %), présence de sang dans les selles (9,7 %), leucopénie (8,7 %), bouffées vasomotrices (8,7 %), infection virale (7,8 %), neutropénie (6,8 %), fracture osseuse (6,8 %), infection bactérienne (5,8 %) et réaction allergique touchant les voies respiratoires (5,8 %). Pour l'étude de phase III (REACH), on avait recruté 112 enfants de 6 à 17 ans (âge médian : 13,0 ans) atteints de poussées évolutives d'une forme modérée à grave

de la maladie de Crohn dont la réponse aux traitements standard n'était pas satisfaisante.
Des infections ont été signalées chez 56,3 % des enfants ayant fait l'objet d'une répartition aléatoire lors de l'étude REACH et chez 50,3 % des patients de l'étude ACCENT I. Au cours de l'étude de phase III menée chez des enfants, les infections se sont révélées plus fréquentes pour l'intervalle de perfusion de 8 semaines que pour celui de 12 semaines (73,6 % et 38,0 %, respectivement); on a par ailleurs noté des infections graves chez 3 patients qui ont reçu en traitement d'entretien des perfusions aux 8 semaines et chez 4 patients qui recevaient leurs perfusions aux 12 semaines. Les infections les plus fréquentes ont été les infections des voies respiratoires supérieures et la pharyngite; quant à l'infection grave la plus fréquente, il s'agissait de la formation d'abcès. On a signalé 3 cas de pneumonie : chez 2 patients recevant leurs perfusions d'entretien aux 8 semaines et chez 1 patient recevant ses perfusions aux 12 semaines. Deux cas d'infection à herpès zoster ont été déclarés dans le groupe de patients recevant leurs perfusions d'entretien aux 8 semaines.
Lors de l'étude REACH, 17,5 % des patients ayant fait l'objet d'une répartition aléatoire ont éprouvé au moins une réaction liée à la perfusion, mais aucune différence notable n'a été relevée entre les groupes de traitement (la fréquence s'établissait respectivement à 17,0 % et à 18,0 %, selon que les patients avaient reçu leurs perfusions d'entretien aux 8 semaines ou aux 12 semaines). Aucune réaction grave à la perfusion ne s'est produite, et 2 patients ont éprouvé des réactions anaphylactiques bénignes.
Des anticorps anti-infliximab se sont formés chez 3 enfants (2,9 %) au cours de l'étude REACH, alors qu'aucun patient de l'étude de phase II (T23) n'est devenu porteur de tels anticorps.
Polyarthrite rhumatoïde juvénile
L'efficacité de REMICADE[MD] dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde juvénile n'a pas été établie. Lors d'un essai clinique au cours duquel les enfants recevaient 3 ou 6 mg/kg de REMICADE[MD], 35 % de ceux traités par 3 mg/kg ont subi des réactions liées à la perfusion — se manifestant principalement par des vomissements, de la fièvre, des céphalées et de l'hypotension. Quatre de ces réactions ont été jugées sérieuses, et trois considérées comme des réactions anaphylactiques possibles. Des anticorps anti-infliximab se sont formés chez 37,7 % des enfants traités par 3 mg/kg de REMICADE[MD], mais seulement chez 12,2 % de ceux traités par 6 mg/kg.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

D'autres événements indésirables signalés dans le monde, dans le cadre de la pharmacovigilance de REMICADE[MD], sont présentés au Tableau 4 (voir la section *EFFETS INDÉSIRABLES — Infections* et *Réactions liées à la perfusion*). Étant donné que ces événements indésirables sont spontanément signalés et que la taille de la population concernée n'est pas connue avec précision, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence exacte ou d'établir un lien de causalité avec l'emploi de REMICADE[MD].
Les événements indésirables graves signalés le plus souvent chez des enfants après la commercialisation de REMICADE[MD] ont été des infections (parfois fatales) — entre autres des infections opportunistes et la tuberculose, des réactions liées à la perfusion et des réactions d'hypersensibilité. Parmi les événements indésirables sérieux déclarés spontanément chez les enfants après la commercialisation de REMICADE[MD], on compte également des affections malignes, des anomalies transitoires des taux d'enzymes hépatiques, des cas de syndrome pseudolupique et la formation d'auto-anticorps.

TABLEAU 4 : RAPPORTS DE PHARMACOVIGILANCE POST-COMMERCIALISATION

Appareil respiratoire :	Pneumonie interstitielle ou fibrose interstitielle
Cœur :	Épanchement péricardique
Défenses immunitaires :	Infections opportunistes (comme l'aspergillose, la candidose, la coccidioïdomycose, la cryptococcose, l'histoplasmose, la listériose les infections dues à des mycobactéries atypiques et la pneumocystose), réactivation d'une hépatite B, salmonellose, septicémie et tuberculose
Événements d'ordre neurologique	Convulsions, engourdissement, myélite transverse, neuropathies, sensation de fourmillements, syndrome de Guillain et Barré, troubles de démyélinisation du système nerveux central (comme la sclérose en plaques et la névrite optique)
Foie et voies biliaires :	Hépatite, hépatite auto-immune, jaunisse, insuffisance hépatique, lésions hépatocellulaires
Organisme entier — général :	Choc anaphylactique, maladie sérique, réactions anaphylactiques, réactions liées à la perfusion
Néoplasme :	Lymphome hépatosplénique à cellules T (maladie de Crohn : adolescents et jeunes adultes)
Peau :	Vascularite (à prédominance cutanée)
Sang :	Agranulocytose, anémie hémolytique, pancytopénie, purpura thrombocytopénique idiopathique, purpura thrombocytopénique thrombotique.
Système immunitaire :	Vascularite

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude portant particulièrement sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée. La majorité des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse qui ont participé aux essais cliniques ont reçu au moins un autre médicament, outre l'infliximab. Dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde, parmi les médicaments pris en concomitance (en plus du MTX), on comptait des anti-inflammatoires non stéroïdiens, de l'acide folique, des corticostéroïdes ou des narcotiques. Dans le cas de la maladie de Crohn, les médicaments pris en concomitance étaient des antibiotiques, des antiviraux, des corticostéroïdes, de la 6-MP/AZA, du MTX et des aminosalicylés. Les patients atteints de la maladie de Crohn qui ont reçu des immunosuppresseurs ont eu tendance à subir moins de réactions liées à la perfusion que ceux qui n'en ont pas reçu (voir les sections *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Immunogénicité* et *EFFETS INDÉSIRABLES — Réactions liées à la perfusion*).

Interactions médicament-aliment

L'administration concomitante d'étanercept (un autre anti-TNFα) et d'anakinra (un antagoniste des récepteurs de l'interleukine-1) a été associée à une augmentation du risque d'infections sérieuses et de neutropénie; par ailleurs, aucun bienfait supérieur à celui des agents individuels n'a été observé. L'emploi concomitant d'autres anti-TNFα (y compris REMICADE[MD]) avec l'anakinra pourrait occasionner des effets similaires (voir la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — RISQUE D'INFECTIONS*).
Aucune interaction de REMICADE[MD] avec d'autres médicaments n'a été établie.

INTERACTIONS MEDICAMENT-ALIMENT

Aucune interaction de REMICADE[MD] avec les aliments n'a été établie.

INTERACTIONS MÉDICAMENT-HERBES MÉDICINALES

Aucune interaction de REMICADE[MD] avec les herbes médicinales n'a été établie.

EFFETS DU MÉDICAMENT OBSERVÉS AU COURS D'ÉPREUVES DE LABORATOIRE

Aucune interaction de REMICADE[MD] avec les épreuves de laboratoire n'a été établie.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE RECOMMANDÉE ET REGLAGE POSOLOGIQUE

Polyarthrite rhumatoïde

La dose recommandée de REMICADE[MD] (infliximab) est de 3 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse, suivie de doses supplémentaires de 3 mg/kg 2 et 6 semaines plus tard, puis toutes les 8 semaines par la suite. REMICADE[MD] devrait être administré avec du méthotrexate. En cas de réponse insatisfaisante, il est possible de porter la dose à 10 mg/kg au maximum ou de porter la fréquence de perfusion aux 4 semaines. On ignore le délai nécessaire à l'obtention d'une réponse après l'augmentation de la dose. Toutefois, lorsque des doses plus élevées de REMICADE[MD] ont été administrées, des événements indésirables (97 % pour la dose de 3 mg/kg administrée toutes les 8 semaines *vs* 100 % pour la dose de 10 mg/kg administrée toutes les 4 semaines) — y compris des infections (84 % pour la dose de 3 mg/kg administrée toutes les 8 semaines *vs* 91 % pour la dose de 10 mg/kg administrée toutes les 4 semaines) — se sont produits chez une plus grande proportion de patients.

Spondylarthrite ankylosante

La dose recommandée de REMICADE[MD] est de 5 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse, suivie de doses supplémentaires de 5 mg/kg 2 et 6 semaines plus tard, puis toutes les 6 à 8 semaines par la suite.

Colite ulcéreuse

Chez les patients connaissant des poussées évolutives des formes modérées à graves de la colite ulcéreuse, on recommande d'administrer, en traitement d'induction, une première perfusion à 5 mg/kg suivie de 2 autres, 2 et 6 semaines plus tard. On recommande de faire suivre ce traitement de perfusions à 5 mg/kg toutes les 8 semaines. Chez certains patients, on peut envisager de porter la dose à 10 mg/kg au maximum, pour maintenir la réponse clinique et la rémission.

Maladie de Crohn

Adultes

Chez les patients connaissant des poussées évolutives des formes modérées à graves de la maladie de Crohn, on recommande d'administrer, en traitement d'induction, une première perfusion à 5 mg/kg suivie de 2 autres, 2 et 6 semaines plus tard. On recommande de faire suivre ce traitement par un traitement d'entretien comportant une dose de 5 mg/kg toutes les 8 semaines. Dans le cas des patients dont la réponse demeure insatisfaisante, on peut envisager de porter la dose à 10 mg/kg au maximum.
Chez les patients dont la maladie de Crohn s'accompagne de fistulisation, on recommande d'administrer, en traitement d'induction, une première perfusion de REMICADE[MD] à 5 mg/kg suivie de 2 autres, 2 et 6 semaines plus tard. On recommande de faire suivre ce traitement par un traitement d'entretien comportant une dose de 5 mg/kg toutes les 8 semaines. Les patients qui n'auront pas réagi favorablement au traitement par REMICADE[MD] à la 14[e] semaine sont peu susceptibles d'y répondre même si on continue de leur administrer ce médicament. En de tels cas, il convient d'envisager d'y mettre fin. Chez les patients qui ont d'abord bien réagi au traitement, puis qui ont cessé de le faire, on peut envisager de porter la dose de REMICADE[MD] à 10 mg/kg. Au cours de l'étude clinique ACCENT II, la plupart des patients chez lesquels on a appliqué cette stratégie avaient recommencé à réagir favorablement au traitement après la première dose de 10 mg/kg, et tous réagissaient bien au traitement après la deuxième dose.

Enfants

Chez les enfants connaissant des poussées évolutives des formes modérées à graves de la maladie de Crohn, on recommande d'administrer, en traitement d'induction, une première perfusion à 5 mg/kg suivie de 2 autres, 2 et 6 semaines plus tard. On recommande de faire suivre ce traitement par un traitement d'entretien comportant une dose de 5 mg/kg toutes les 8 semaines. Les patients qui n'auront pas répondu au traitement par REMICADE[MD] à la 14[e] semaine sont peu susceptibles d'y répondre même si on continue de leur administrer ce médicament. En de tels cas, il convient d'envisager de mettre fin au traitement.

Rhumatisme psoriasique

La dose recommandée de REMICADE[MD] est de 5 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse, suivie de doses similaires 2 et 6 semaines plus tard, puis toutes les 8 semaines. REMICADE[MD] peut être associé ou non à du méthotrexate. Si aucune réponse ne s'est manifestée après 24 semaines, aucune autre perfusion de REMICADE[MD] ne devrait être administrée.

Psoriasis en plaques

La dose recommandée de REMICADE[MD] est de 5 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse, suivie de doses supplémentaires de 5 mg/kg 2 et 6 semaines plus tard, puis toutes les 8 semaines. Si une réponse adéquate ne s'est pas manifestée à la semaine 14, après les perfusions des semaines 0, 2 et 6, aucune autre perfusion de REMICADE[MD] ne devrait être administrée.
La perfusion devrait être administrée sur une période d'au moins 2 heures. Tous les patients qui reçoivent REMICADE[MD] doivent faire l'objet d'une observation pendant au moins 1 à 2 heures après la perfusion, et ce, pour que tout effet secondaire soit décelé. Il faut disposer sur les lieux de matériel d'urgence comprenant de l'adrénaline, des antihistaminiques, des corticostéroïdes et un tube pharyngé (voir la section *EFFETS INDÉSIRABLES — Réactions liées à la perfusion*).
Le RÉSEAU DE PERFUSION REMICADE[MC] a été mis sur pied afin de faciliter l'administration de REMICADE[MD] et offre plusieurs points de service au Canada. Le personnel du RÉSEAU DE PERFUSION REMICADE[MC] est composé de professionnels de la santé qualifiés et formés spécialement dans l'administration des perfusions de REMICADE[MD]. Pour obtenir des renseignements concernant le RÉSEAU DE PERFUSION REMICADE[MC] et pour savoir où se trouve la clinique la plus près de chez vous, communiquez avec le Service de l'information médicale de Schering-Plough Canada inc., au 1 866 736-4223.

Reconstitution :

Format de la fiole	Volume de diluant nécessaire par fiole	Volume approximatif du mélange obtenu	Concentration nominale par mL
100 mg, sous forme de poudre lyophilisée	10 mL d'eau stérile pour préparations injectables, USP Une fois la solution reconstituée, la dose totale doit être de nouveau diluée à 250 mL avec du chlorure de sodium à 0,9 % pour préparations injectables, USP	250 mL	Entre 0,4 mg/mL et 4 mg/mL

Comme la solution ne contient pas d'agent de conservation, il est recommandé de commencer la perfusion de REMICADE[MD] dans les 3 heures suivant sa reconstitution et sa dilution.

Préparation et administration

Utiliser une technique aseptique.

Les fioles de REMICADE[MD] ne contiennent pas d'agents de conservation antibactériens. Par conséquent, après en avoir reconstitué le contenu, on doit utiliser immédiatement les fioles et ne pas y réintroduire une aiguille ni les conserver. Pour reconstituer REMICADE[MD], on se servira de 10 mL d'eau stérile pour préparations injectables, USP. Une fois la solution reconstituée, la dose totale doit être de nouveau diluée à 250 mL avec du chlorure de sodium à 0,9 % pour préparations injectables, USP. La concentration de la solution à perfuser doit varier entre 0,4 et 4 mg/mL. Comme la solution ne contient pas d'agent de conservation, il est recommandé de commencer la perfusion de REMICADE[MD] dans les 3 heures suivant sa reconstitution et sa dilution.

1. Calculer la dose et le nombre de fioles de REMICADE[MD] nécessaires. Chaque fiole de REMICADE[MD] contient 100 mg d'infliximab. Calculer le volume total de solution REMICADE[MD] reconstituée nécessaire.
2. Reconstituer le contenu de chaque fiole de REMICADE[MD] au moyen de 10 mL d'eau stérile pour préparations injectables, USP, en utilisant une seringue munie d'une aiguille de calibre 21 ou une aiguille plus fine. Retirer la capsule qui recouvre la fiole et essuyer la surface exposée à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool. Insérer l'aiguille de la seringue dans le centre du bouchon en caoutchouc de la fiole et diriger le jet d'eau stérile pour préparations injectables, USP, vers la paroi en verre de la fiole. Ne pas utiliser la fiole s'il n'y a pas d'effet de succion. Remuer délicatement la solution en faisant tourner la fiole afin de dissoudre la poudre lyophilisée. Éviter de secouer le produit vigoureusement ou de façon prolongée. NE PAS AGITER. Il n'est pas rare que la solution mousse lors de sa reconstitution. Laisser reposer la solution reconstituée pendant cinq minutes. La solution devrait être incolore ou d'un jaune pâle et opalescente; il se peut qu'il se forme quelques particules translucides, car l'infliximab est une protéine. Si des particules opaques, une décoloration ou des corps étrangers sont visibles, ne pas utiliser la solution.
3. Diluer (au moyen de chlorure de sodium à 0,9 % pour préparations injectables, USP) le volume total de la solution REMICADE[MD] reconstituée afin d'obtenir 250 mL de solution. Pour ce faire, prélever d'une bouteille de verre ou d'un sac pour perfusion de 250 mL contenant du chlorure de sodium à 0,9 % pour préparations injectables, USP, un volume équivalant au volume de REMICADE[MD] reconstitué nécessaire. Ajouter lentement le volume total de solution REMICADE[MD] reconstituée à la bouteille ou au sac pour perfusion de 250 mL. Mélanger délicatement.
4. Administrer la solution pour perfusion sur une période d'au moins 2 heures à l'aide de matériel à perfusion doté d'un filtre intégré stérile apyrogène et à faible fixation protéinique (dimensions des pores : 1,2 µm ou moins). Si une partie de la solution n'est pas utilisée, ne pas la conserver en vue d'une utilisation ultérieure.
5. Avant de les utiliser, examiner, si la solution et son contenant le permettent, les produits médicamenteux pour administration parentérale pour s'assurer qu'ils sont exempts de particules et qu'ils ne sont pas décolorés. Si des particules opaques, une décoloration ou des corps étrangers sont visibles, ne pas utiliser la solution.
6. Ne pas administrer REMICADE[MD] en concomitance avec d'autres agents dans la même tubulure d'administration intraveineuse, puisque aucune étude sur la compatibilité biochimique et physique de REMICADE[MD] avec d'autres agents n'a été réalisée.

SURDOSAGE

Des doses uniques pouvant atteindre 20 mg/kg ont été administrées sans qu'on observe d'effet toxique direct. En cas de surdosage, on recommande de surveiller chez le patient d'éventuels signes ou symptômes de réactions ou d'effets indésirables et d'instaurer sur-le-champ le traitement symptomatique qui s'impose.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique IgG1 ayant un poids moléculaire d'environ 149 100 daltons et qui est composé de régions humaines constantes et de régions murines variables. L'infliximab se lie de façon spécifique au facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα) humain avec une constante d'association de 10^{10} M^{-1}. Il est produit à partir d'une lignée cellulaire recombinante cultivée en perfusion continue et est purifié en plusieurs étapes comprenant l'inactivation et l'élimination des virus présents.
L'infliximab se fixe avec une grande affinité aux formes soluble et transmembranaire du TNFα et inhibe la fixation du TNFα à ses récepteurs, neutralisant ainsi son activité biologique. Il ne neutralise pas le TNFß (lymphotoxine α), une cytokine apparentée qui utilise les mêmes récepteurs que le TNFα. On attribue notamment les propriétés biologiques suivantes au TNFα : stimulation de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires telles que les interleukines IL1 et IL6, stimulation de la migration leucocytaire par suite de l'augmentation de la perméabilité de la membrane endothéliale et de l'expression des molécules d'adhésion par les cellules endothéliales et les leucocytes, déclenchement de l'activité fonctionnelle des neutrophiles et des éosinophiles, et activation des signes biologiques de la phase aiguë ainsi que d'autres protéines hépatiques. Les cellules exprimant le TNFα transmembranaire auquel est fixé l'infliximab peuvent être lysées *in vitro* par le complément ou les cellules effectrices. L'infliximab inhibe l'activité fonctionnelle du TNFα dans un large éventail d'épreuves de dosage biologique *in vitro* faisant intervenir des fibroblastes humains, des cellules endothéliales, des neutrophiles, des lymphocytes B et T ainsi que des cellules épithéliales. Les anticorps anti-TNFα atténuent l'activité morbide chez le Pinché à crête blanche atteint de colite. Dans l'arthrite d'origine collagénique chez un modèle murin, ces anticorps font régresser la synovite et l'érosion des articulations. Chez des souris transgéniques atteintes de polyarthrite par suite de l'expression constitutive du TNFα humain, l'administration préalable d'infliximab prévient la maladie, tandis que l'administration d'infliximab après le début de la maladie favorise la guérison des articulations érodées.

Pharmacodynamie

PRÉCLINIQUE

L'infliximab se fixe avec une grande affinité aux formes soluble et transmembranaire du TNFα et inhibe la fixation de ce facteur à ses récepteurs, neutralisant du coup l'activité biologique du TNFα. Les cellules exprimant le TNFα transmembranaire peuvent être lysées *in vitro* par des mécanismes tributaires du complément ou des cellules effectrices après la fixation de l'infliximab. L'infliximab inhibe l'activité fonctionnelle du TNFα dans un large éventail d'épreuves de dosage biologique *in vitro* faisant intervenir des fibroblastes humains, des cellules endothéliales, des neutrophiles, des lymphocytes B et T, ainsi que des cellules épithéliales.
L'infliximab neutralise de façon spécifique la cytotoxicité déclenchée par le TNFα, mais non la lymphotoxine α. La lymphotoxine α est une cytokine qui partage une homologie de 30 % avec le TNFα et utilise les mêmes récepteurs que lui. La réactivité croisée interespèces de l'infliximab se limite au TNFα de l'être humain et du chimpanzé. *In vivo*, l'infliximab forme rapidement des complexes stables avec le TNFα humain, processus concordant avec la diminution de la bioactivité du TNFα.

Chez une souris transgénique (Tg197) exprimant de façon constitutive le TNFα humain, l'infliximab, administré 2 fois par semaine à raison de 5 mg/kg ou 1 fois par semaine à raison de 10 mg/kg, prévient l'apparition de la polyarthrite rhumatoïde à la semaine 10 de traitement, ce qui démontre que l'infliximab neutralise le TNFα *in vivo*.

CLINIQUE

On a trouvé dans les articulations des polyarthritiques, dans les articulations des personnes victimes de rhumatisme psoriasique, dans les lésions cutanées des personnes atteintes de psoriasis en plaques et dans les selles des patients atteints de la maladie de Crohn et de colite ulcéreuse de fortes concentrations de TNFα qui concordent avec l'activité élevée de la maladie. Dans les cas de polyarthrite rhumatoïde, le traitement par REMICADE[MD] a diminué l'infiltration des cellules inflammatoires dans les zones articulaires enflammées de même que l'expression des molécules dont dépendent l'adhésion cellulaire (sélectine E, molécule d'adhésion intercellulaire 1 [ICAM-1] et molécule d'adhésion endothéliale 1 [VCAM-1]), le chimiotactisme (interleukine 8 [IL-8] et protéine chimiotactique des monocytes [MCP-1]) et la dégradation tissulaire (métalloprotéinases matricielles [MMP] 1 et 3). Chez des patients atteints de la maladie de Crohn, le traitement réduit l'infiltration de cellules inflammatoires et la production de TNFα dans les segments intestinaux enflammés; il réduit également la proportion de cellules mononucléées de la *lamina propria* pouvant être stimulées pour exprimer le TNFα et l'interféron γ *ex vivo*. Le traitement par REMICADE[MD] de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de la maladie de Crohn a fait diminuer les taux sériques d'IL-6 et de protéine C-réactive par rapport aux taux initiaux. Par suite d'une stimulation mitogène *in vitro*, la réponse prolifératrice de lymphocytes du sang périphérique de patients traités par REMICADE[MD] ne s'est pas révélée plus faible que celle de cellules prélevées chez des patients non traités. Le traitement du rhumatisme psoriasique par REMICADE[MD] a produit une diminution du nombre de lymphocytes T et de vaisseaux sanguins dans la synoviale et les lésions cutanées psoriasiques de même qu'une baisse du taux de macrophages dans la synoviale. Le traitement à l'infliximab agit sur les caractéristiques histopathologiques du psoriasis en plaques, comme en ont témoigné des biopsies de lésions psoriasiques pratiquées au début du traitement, au jour 3 et à la semaine 10. Le traitement a produit un amincissement de l'épiderme et une réduction de l'infiltration de cellules inflammatoires, une régulation négative du pourcentage de cellules inflammatoires activées et exprimant le CLA (*cutaneous lymphocyte antigen*) — y compris les lymphocytes CD3+, CD4+ et CD8+ — et enfin une régulation positive des cellules de Langerhans CD1a+ de l'épiderme. Dans les cas de colite ulcéreuse, le traitement par REMICADE[MD] a permis d'observer des changements correspondant à une guérison histologique et à une réduction de l'expression des marqueurs pharmacodynamiques de lésion tissulaire et d'inflammation dans les tissus du colon prélevés par biopsies. Le traitement par REMICADE[MD] a également donné lieu à une réduction des taux des molécules pro-inflammatoires sériques, dont une réduction statistiquement significative et soutenue d'IL-2R et d'ICAM-1.

Pharmacocinétique

Lors de perfusions intraveineuses uniques de 1 à 20 mg/kg, on a noté une relation linéaire entre la dose administrée et la concentration sérique maximale. Le volume de distribution à l'état d'équilibre était indépendant de la dose et indiquait que l'infliximab se répartissait principalement à l'intérieur du compartiment vasculaire. D'après les résultats pharmacocinétiques médians obtenus avec les doses de 3 à 10 mg/kg dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de 5 mg/kg dans le traitement de la maladie de Crohn et de 3 à 5 mg/kg dans le traitement du psoriasis en plaques, la demi-vie terminale de l'infliximab est d'environ 7,7 à 10 jours. Lors des essais portant sur la colite ulcéreuse, la demi-vie terminale de l'infliximab a varié entre 12,3 et 14,7 jours.

	Polyarthrite rhumatoïde		Maladie de Crohn	
Essai	**T09 (n = 14)**	**T09 (n = 29)**	**T11 (n = 5)**	**T11 (n = 5)**
Dose	3 mg/kg	10 mg/kg	5 mg/kg	10 mg/kg
C_{max} (µg/mL)	77,3	277	74,9	181,0
ASC (µg•jour/mL)	461	2 282	788	2 038
CL (mL/jour/kg)	6,4	4,4	6,3	4,9
V_{ss} (mL/kg)	67,5	57,2	80	65
$t_{1/2}$ (jours)	8	9,1	7,8	10

Absorption : REMICADE[MD] étant administré par voie intravasculaire, il est dépourvu de profil d'absorption.

Distribution : REMICADE[MD] est principalement distribué dans le sang; la valeur médiane de son volume de distribution apparent à l'état d'équilibre — variant entre 57,2 et 80 mL/kg et estimé à 4,0 à 5,60 litres chez une personne de 70 kg — correspond au volume sanguin total.

Biotransformation : On croit que REMICADE[MD] est biotransformé de la même façon que les autres protéines dans l'organisme. Il subit probablement une hydrolyse qui le dégrade en acides aminés, puis il est recyclé ou catabolisé.

Excrétion : REMICADE[MD] n'a pas été retrouvé dans l'urine sous forme inchangée (molécule intacte) après la perfusion intraveineuse.
À la suite de l'administration d'une première dose de REMICADE[MD], des perfusions répétées effectuées aux semaines 2 et 6 ont donné lieu à des profils concentration-temps prévisibles après chaque traitement. Il ne s'est produit aucune accumulation générale d'infliximab après un traitement répété à l'aide de doses de 3 mg/kg ou de 10 mg/kg à des intervalles de 4 ou de 8 semaines chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, ou après 4 perfusions à 10 mg/kg à des intervalles de 8 semaines chez des patients atteints d'une maladie de Crohn modérée ou grave. Il ne s'est produit aucune accumulation générale d'infliximab après un traitement répété à l'aide de doses de 3 mg/kg ou de 5 mg/kg à des intervalles de 8 semaines chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique ou de psoriasis en plaques. La proportion de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde présentant des concentrations d'infliximab inférieures au seuil de détection 8 semaines après la perfusion se chiffrait environ à 25 % pour le schéma posologique de 3 mg/kg toutes les 8 semaines, à 15 % pour les patients qui avaient reçu 3 mg/kg toutes les 4 semaines et à 0 % pour ceux qui avaient reçu 10 mg/kg toutes les 4 ou 8 semaines. À l'état d'équilibre, la proportion de patients atteints de psoriasis en plaques présentant des concentrations d'infliximab inférieures au seuil de détection 8 semaines après la perfusion variait entre 71,4 et 73,1 % pour le schéma posologique de 3 mg/kg toutes les 8 semaines (EXPRESS II), et entre 25,9 et 46,4 % pour les patients qui avaient reçu 5 mg/kg toutes les 8 semaines (EXPRESS et EXPRESS II). La proportion de patients atteints de rhumatisme psoriasique présentant des concentrations d'infliximab inférieures au seuil de détection à la semaine 38 se chiffrait à 15,8 % pour le schéma posologique de 5 mg/kg toutes les 8 semaines (IMPACT 2). Au cours de l'étude IMPACT 2, environ la moitié des patients prenaient du MTX en concomitance.

Populations particulières

On n'a noté aucune différence importante au chapitre de la clairance ou du volume de distribution chez des sous-groupes de patients définis en fonction de l'âge. On ignore si le sexe, le polymorphisme génétique, l'insuffisance rénale ou l'insuffisance hépatique influent sur la clairance ou sur le volume de distribution de REMICADE[MD].
Les caractéristiques pharmacocinétiques notées chez les enfants (de 6 à 17 ans) atteints de la maladie de Crohn étaient similaires chez les adultes atteints de la même maladie; la demi-vie terminale médiane de la dose de 5 mg/kg est de 10,9 jours (voir les sections *INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE — Enfants* et *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Populations particulières, Enfants*).

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver le produit lyophilisé au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C (de 36 à 46 °F). Ne pas congeler. Ne pas utiliser après la date de péremption. Ce produit ne contient aucun agent de conservation. Par conséquent, il est recommandé de commencer la perfusion dans les 3 heures qui suivent la reconstitution et la dilution de la solution.

Directives particulières de manipulation

Une fois reconstitué, REMICADE[MD] conserve ses propriétés chimiques et physiques pendant 24 heures à température ambiante (25 °C). La solution diluée demeure stable pendant 24 heures si elle est conservée à une température variant entre 2 et 30 °C (36 et 86 °F). Si elle n'est pas utilisée sur-le-champ (c'est-à-dire dans les 3 heures suivant sa reconstitution et sa dilution), il incombe à l'utilisateur de veiller à entreposer la solution diluée dans des conditions adéquates et pour une durée appropriée. Normalement, il n'est pas recommandé de la conserver pendant plus de 24 heures à une température de 2 à 8 °C, à moins que la reconstitution et la dilution n'aient été réalisées dans des conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

REMICADE[MD] (infliximab) se présente sous forme de poudre lyophilisée blanche stérile pour perfusion intraveineuse. Chaque fiole contient 100 mg d'infliximab, 500 mg de sucrose, 0,5 mg de polysorbate 80, 2,2 mg de phosphate de sodium monobasique monohydrate et 6,1 mg de phosphate de sodium dibasique dihydraté. Il ne renferme aucun agent de conservation.
La poudre lyophilisée REMICADE[MD] (infliximab) pour injection intraveineuse est offerte en fioles à usage unique emballées individuellement; la teneur du produit est la suivante : 100 mg d'infliximab.

REMICADE[MD] et RÉSEAU DE PERFUSION REMICADE[MC] sont des marques de Centocor, Inc.
Schering-Plough Canada inc. en est l'usager licencié.
Les autres marques de commerce (MC) sont la propriété de Schering-Plough Canada inc.
© Schering-Plough Canada inc., 2007. Tous droits réservés.

Membre R&D CCPP

Schering-Plough

PrLYRICA MD
PRÉGABALINE

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Classification Analgésique

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique
Orale	Capsules dosées à 25, 50, 75, 150 et 300 mg	Lactose monohydraté *Voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.*

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes: LYRICA (prégabaline) est indiqué pour le traitement de la douleur neuropathique associée :

- à la neuropathie diabétique périphérique; et
- aux névralgies post-zostériennes.

Personnes âgées (> 65 ans) : La clairance orale de la prégabaline tendait à diminuer avec l'âge. Cette diminution cadre avec la réduction, elle aussi liée à l'âge, de la clairance de la créatinine. Il peut être nécessaire de réduire la dose de prégabaline chez les patients dont la fonction rénale est altérée en raison de l'âge (*voir la rubrique* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS,** *Personnes âgées [> 65 ans]*). ***Enfants (< 18 ans) :*** L'innocuité et l'efficacité de la prégabaline n'ayant pas été établies chez les enfants (de moins de 18 ans), l'emploi de cet agent est déconseillé chez ces patients (*voir la rubrique* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS,** *Enfants*).

CONTRE-INDICATIONS

Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Potentiel tumorigène Au cours des études précliniques standard in vivo portant sur le pouvoir carcinogène à vie de la prégabaline, on a observé une fréquence élevée d'angiosarcomes chez 2 différentes souches de souris (*voir la rubrique* **Toxicologie préclinique**). On ne connaît pas la portée clinique de cette observation. L'expérience clinique acquise durant les études de précommercialisation n'offre aucun moyen direct d'évaluer le potentiel tumorigène de la prégabaline chez l'être humain. Au cours des études cliniques menées dans diverses populations de patients et équivalant à 6396 années-patients d'exposition chez 8666 patients ayant entre 12 et 100 ans, on a signalé l'apparition ou l'aggravation de tumeurs chez 57 sujets. La tumeur maligne le plus souvent diagnostiquée était le mélanome (17 patients), suivie du cancer du sein (8 patients), du cancer de la prostate (6 patients), d'autres cancers non précisés (6 patients) et du cancer de la vessie (4 patients). En l'absence de données antérieures sur l'incidence et la récurrence de tumeurs au sein de populations similaires non traitées par LYRICA (prégabaline), il est impossible de savoir si le traitement a influé sur l'incidence des tumeurs observée dans ces cohortes. **Fonction visuelle** Durant les études comparatives, l'emploi de la prégabaline a causé des effets indésirables d'ordre oculaire comme la vision trouble (amblyopie) (6 % pour la prégabaline et 2 % pour le placebo) et la diplopie (2 % pour la prégabaline et 0,5 % pour le placebo). Environ 1 % des patients ont abandonné le traitement par la prégabaline en raison de perturbations visuelles (principalement une vision trouble). Chez les patients qui ont poursuivi le traitement, la vision trouble a cédé spontanément dans environ la moitié des cas (*voir la rubrique* **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés après la commercialisation du produit**). Des examens ophtalmologiques prospectifs, dont un test d'acuité visuelle, un examen standard du champ visuel et un examen du fond de l'œil après dilatation, ont été effectués chez plus de 3600 patients. Les résultats montrent que l'acuité visuelle avait diminué chez 7 % des patients traités par la prégabaline contre 5 % des patients ayant reçu le placebo. Des perturbations du champ visuel ont été décelées chez 13 % et 12 %, respectivement, des patients traités et témoins. Des modifications du fond de l'œil ont été observées chez 2 % des patients sous prégabaline et 2 % des patients sous placebo. La portée clinique de ces observations est encore inconnue. Il convient d'informer les patients de prévenir leur médecin en cas de troubles de la vision. Si ceux-ci persistent, il faut considérer de mener des examens plus poussés, voire d'abandonner le traitement par la prégabaline. Il faudra aussi songer à accroître la fréquence des examens chez les patients qui font déjà l'objet d'un suivi assidu en raison de troubles oculaires. **Œdème périphérique** Durant les essais cliniques comparatifs, un œdème périphérique a touché 6 % (336/5508) des patients qui recevaient la prégabaline et 2 % (42/2384) des sujets qui recevaient le placebo. Cet effet a suscité l'abandon de 0,5 % (28/5508) des participants traités et de 0,2 % (4/2384) des sujets témoins (*voir la rubrique* **EFFETS INDÉSIRABLES,** *Œdème périphérique*). Durant les essais comparatifs d'une durée allant jusqu'à 13 semaines et portant sur des patients exempts de maladie cardiaque ou de maladie vasculaire périphérique cliniquement significative, on n'a pas relevé de lien apparent entre l'œdème périphérique et des complications cardiovasculaires comme l'hypertension et l'insuffisance cardiaque. Durant ces essais, l'œdème périphérique n'a été associé à aucune variation des résultats des épreuves de laboratoire évocatrice d'une détérioration de la fonction rénale ou hépatique. Le gain pondéral et l'œdème périphérique étaient plus fréquents chez les patients qui prenaient à la fois LYRICA (prégabaline) et un antidiabétique de la classe des thiazolidinediones que chez ceux qui prenaient l'un ou l'autre de ces médicaments seul. La majorité des patients faisant usage d'un antidiabétique de la classe des thiazolidinediones et inscrits dans la base de données sur l'innocuité globale avaient participé à des études sur la douleur associée à la neuropathie diabétique périphérique. Ainsi, des cas d'œdème périphérique ont été rapportés chez 3 % (2/60) des patients recevant un antidiabétique de la classe des thiazolidinediones en monothérapie, 8 % (68/859) des patients sous prégabaline seulement, et 19 % (23/120) des patients recevant ces 2 agents en association. De même, un gain pondéral a été observé chez 0 % (0/60) des patients sous thiazolidinediones seulement, 4 % (35/859) des patients sous prégabaline uniquement, et 7,5 % (9/120) des patients prenant ces 2 agents. Comme les antidiabétiques de la classe des thiazolidinediones peuvent causer un gain de poids et/ou une rétention liquidienne, risquant ainsi d'exacerber ou de provoquer une insuffisance cardiaque, l'emploi concomitant de LYRICA et de tels agents exige la prudence. Compte tenu du peu de données dont on dispose sur les patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe III et IV, selon la New York Heart Association (NYHA), il convient d'administrer LYRICA avec circonspection chez ces patients. **Gain pondéral** La prégabaline a été associée à un gain pondéral. Au cours des essais cliniques comparatifs d'une durée maximale de 13 semaines, on a constaté un gain pondéral d'au moins 7 % par rapport au poids initial chez 8 % des patients traités par la prégabaline et 2 % des sujets ayant reçu un placebo. Peu de patients sous prégabaline (0,2 %) se sont retirés des essais cliniques à cause de cet effet (*voir la rubrique* **EFFETS INDÉSIRABLES,** *Gain pondéral*). Le gain de poids associé à la prégabaline était fonction de la dose et de la durée d'exposition, mais ne semblait pas lié à l'indice de masse corporelle (IMC) initial, pas plus qu'au sexe ou à l'âge du patient. Il ne se limitait pas non plus aux patients œdémateux (*voir la rubrique* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Œdème périphérique**). Même si le gain pondéral associé à la prégabaline n'a pas provoqué de variations cliniquement importantes de la tension artérielle lors des études comparatives de courte durée, ses répercussions à long terme sur la fonction cardiovasculaire ne sont pas connues. Les patients diabétiques qui recevaient la prégabaline ont pris en moyenne 1,6 kg (intervalle de -16 à 16 kg), tandis que les sujets témoins ont pris 0,3 kg (intervalle de -10 à 9 kg). Dans une cohorte composée de 333 patients diabétiques ayant reçu de la prégabaline pendant au moins 2 ans, le gain de poids moyen se chiffrait à 5,2 kg. Même si les effets du gain pondéral lié à la prégabaline sur l'équilibre de la glycémie n'ont pas fait l'objet d'une évaluation systématique, il semble que la prégabaline n'a pas eu d'influence défavorable à ce chapitre (d'après le taux d'HbA_{1C}) au cours des essais cliniques comparatifs sans insu de plus longue durée menés chez des patients diabétiques. **Étourdissements et somnolence** Au cours des études comparatives portant sur la douleur neuropathique, les étourdissements ont touché 23 % (424/1831) et 7 % (58/857) respectivement des patients traités et témoins, tandis que la somnolence est survenue chez respectivement 14 % (256/1831) et 4 % (33/857) des patients traités et témoins. Ces effets sont apparus peu de temps après la mise en route du traitement et étaient généralement plus fréquents après la prise de doses plus élevées. Les étourdissements et la somnolence ont respectivement amené 3,5 % et 2,6 % des patients traités par la prégabaline à se retirer des études. Ces effets ont persisté jusqu'à la fin du traitement chez 43 % et 58 % des autres participants (359 et 208 patients) qui avaient respectivement ressenti des étourdissements et de la somnolence (*voir les tableaux 2 et 4 de la rubrique* **EFFETS INDÉSIRABLES,** *et* **Effets indésirables observés après la commercialisation du produit**). En conséquence, il faut prévenir les patients de ne pas conduire, ni faire fonctionner de machines complexes, ni s'adonner à quelque autre activité dangereuse jusqu'à ce qu'ils aient pris la prégabaline suffisamment longtemps pour déterminer si elle affecte leurs capacités mentales et/ou motrices (*voir la rubrique* **RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**). **Arrêt subit ou rapide du traitement** Après l'arrêt subit ou rapide de la prégabaline, quelques patients ont rapporté la survenue de symptômes, dont l'insomnie, les nausées, les céphalées et la diarrhée. Au lieu de l'interrompre brusquement, il faut donc mettre fin au traitement en réduisant peu à peu la dose de prégabaline durant au moins 1 semaine (*voir la rubrique* **EFFETS INDÉSIRABLES,** *Effets indésirables observés après l'arrêt subit ou rapide du traitement*). **Fonction sexuelle/reproduction** Atteinte à la fertilité masculine Données précliniques Durant les études de fertilité menées sur des rats qui avaient reçu de la prégabaline par voie orale (à raison de 50 à 2500 mg/kg) avant et durant l'accouplement avec des femelles non traitées, on a observé un certain nombre d'effets indésirables sur la reproduction et le développement, dont la diminution de la numération et de la motilité des spermatozoïdes, l'augmentation des anomalies des spermatozoïdes, la baisse de la fertilité, la hausse des cas d'expulsion d'embryons avant l'implantation, la diminution du nombre de petits par portée, la baisse du poids des fœtus et l'augmentation de la fréquence des anomalies fœtales. Durant ces études, qui ont duré de 3 à 4 mois, les effets sur les spermatozoïdes et la fertilité étaient réversibles. La dose sans effet toxique sur le pouvoir reproducteur des mâles (100 mg/kg) équivalait à une exposition plasmatique à la prégabaline (ASC) environ 3 fois supérieure à celle qu'on observe à la dose maximale recommandée de 600 mg/jour chez l'être humain. Par ailleurs, l'examen histopathologique des organes reproducteurs (testicules, épididymes) a révélé des effets indésirables chez les rats exposés à la prégabaline (à raison de 500 à 1250 mg/kg) dans le cadre d'études de toxicité générale d'une durée d'au moins 4 semaines. La dose sans effet toxique, du point de vue histopathologique, sur les organes reproducteurs mâles du rat (250 mg/kg) équivalait à une exposition plasmatique quelque 8 fois supérieure à celle qu'on obtient à la dose maximale recommandée chez l'être humain. Durant une étude de fertilité menée chez des rates qui avaient reçu de la prégabaline par voie orale (à raison de 500, 1250 ou 2500 mg/kg) avant et durant l'accouplement, de même qu'au début de la gestation, on a observé une perturbation du cycle œstral et une augmentation du nombre de jours avant l'accouplement, et ce, à toutes les doses. Un effet embryocide a été constaté à la dose la plus élevée. Au cours de cette étude, la plus faible dose a donné lieu à une exposition plasmatique environ 9 fois supérieure à celle qu'on observe chez l'être humain traité à la dose maximale recommandée. La dose sans effet toxique sur la reproduction des rates n'a pas été établie. On ne connaît pas la portée clinique de ces observations relatives à la fertilité des animaux femelles. Données chez l'être humain Durant une étude clinique comparative avec placebo menée à double insu et visant à évaluer les effets de la prégabaline sur la motilité des spermatozoïdes, 30 hommes en bonne santé ont été exposés à la prégabaline à raison de 600 mg/jour pendant 3 mois (durée du cycle de spermatogenèse). D'après les résultats de l'analyse du sperme, la prégabaline n'a pas eu d'effets nocifs significatifs sur la fonction reproductrice des hommes en bonne santé, comparativement au placebo (n = 16). Cependant, à cause de la petite taille de l'échantillon et de la brièveté de l'exposition à la prégabaline (seulement un cycle de spermatogenèse), on ne peut pas tirer de conclusion sur les effets que pourrait avoir sur la reproduction une exposition de longue durée à la prégabaline. Aucune étude bien conçue n'a porté sur les effets de la prégabaline sur d'autres paramètres de la fonction reproductive chez l'homme. **Populations particulières** ***Fonction rénale*** Comme la prégabaline est éliminée principalement par les reins, la dose doit être réglée en conséquence chez les patients âgés atteints d'insuffisance rénale (*voir les rubriques* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** *et* **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**). ***Réglage de la dose en cas d'insuffisance rénale*** Chez les patients ayant des antécédents médicaux d'insuffisance rénale notable, on doit réduire la dose quotidienne en conséquence (*voir le tableau de la rubrique* **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Considérations posologiques**). Données précliniques La prégabaline ne s'est pas révélée tératogène chez la souris, le rat et le lapin. Elle a toutefois entraîné des manifestations de toxicité fœtale chez le rat et le lapin exposés à une dose de prégabaline correspondant à au moins 39 fois l'exposition moyenne chez l'être humain traité à la dose clinique maximale recommandée de 600 mg/jour ($ASC_{(0-24)}$: 123 µg•h/mL). Durant une étude de toxicité prénatale et postnatale menée sur le rat, la prégabaline a eu des effets toxiques sur le développement des petits après une exposition au moins 5 fois plus importante que l'exposition maximale recommandée chez l'être humain. Aucun effet n'a été observé sur le développement après une exposition 2 fois plus élevée que l'exposition maximale recommandée chez l'être humain (*voir la* **monographie**). Données chez l'être humain ***Femmes enceintes*** Aucune étude comparative adéquate n'a été menée chez la femme enceinte. Par conséquent, on ne doit employer la prégabaline durant la grossesse que si les bienfaits éventuels l'emportent sur les risques auxquels le fœtus est exposé. ***Travail et accouchement*** On ne connaît pas les effets de la prégabaline sur le travail et l'accouchement. Durant l'étude prénatale et postnatale menée sur le rat, la prégabaline a prolongé la gestation et provoqué la dystocie après une exposition au moins 47 fois plus importante que l'exposition moyenne chez l'être humain ($ASC_{(0-24)}$: 123 µg•h/mL) à la dose clinique maximale recommandée de 600 mg/jour (*voir la* **monographie**). ***Femmes qui allaitent*** On ne sait pas si la prégabaline est excrétée dans le lait maternel humain. Elle passe toutefois dans le lait des rates. Étant donné le risque de réactions indésirables chez le nourrisson exposé à la prégabaline, on doit décider d'interrompre l'allaitement ou l'administration du médicament, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère (*voir la* **monographie**). ***Enfants (< 18 ans)*** L'innocuité et l'efficacité de la prégabaline n'ont pas été établies chez les enfants (de moins de 18 ans). ***Personnes âgées (> 65 ans)*** Des 1831 patients qui ont reçu de la prégabaline au cours des études portant sur la douleur neuropathique, 528 avaient entre 65 et 74 ans, et 452 avaient franchi le cap des 75 ans. Aucune différence significative n'a été observée sur le plan de l'efficacité entre ces patients et les sujets plus jeunes. La clairance orale de la prégabaline tendait à diminuer avec l'âge. Cette diminution cadre avec la réduction, elle aussi liée à l'âge, de la clairance de la créatinine. Il peut être nécessaire de réduire la dose de prégabaline chez les patients dont la fonction rénale est altérée en raison de l'âge. En général, la fréquence des effets indésirables n'augmentait pas en fonction de l'âge. ***Élévation du taux de créatine kinase*** Des élévations du taux de créatine kinase sont survenues durant le traitement par la prégabaline. La différence moyenne entre le taux de créatine kinase de départ et la valeur maximale atteinte était de 60 U/L chez les patients traités et de 28 U/L chez les sujets témoins. Durant tous les essais comparatifs, qui ont porté sur plusieurs types de patients, le taux de créatine kinase a atteint ou dépassé 3 fois la limite normale supérieure chez 2 % des patients traités par la prégabaline et 1 % des sujets témoins. Durant les essais cliniques antérieurs à la commercialisation, 3 des sujets qui recevaient la prégabaline ont rapporté des effets qualifiés de rhabdomyolyse. Le lien de causalité entre ces manifestations de myopathie et la prise de prégabaline n'a pas été élucidé, car les rapports de cas faisaient mention de facteurs pouvant avoir causé ces effets ou contribué à leur survenue. Le prescripteur doit dire au patient de rapporter sans délai toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexpliquée, surtout si ces symptômes s'accompagnent de malaises ou de fièvre. Il faut abandonner le traitement par la prégabaline en présence de myopathie diagnostiquée ou présumée, ou encore d'élévation marquée du taux de créatine kinase. ***Altérations des paramètres biologiques, baisse de la numération plaquettaire*** Une baisse de la numération plaquettaire est survenue durant la prise de prégabaline. La plus importante baisse s'est établie en moyenne à 20 x 10^3/µL chez les sujets traités, comparativement à 11 x 10^3/µL chez les patients témoins. Selon la base de données globale où sont versés les résultats des essais comparatifs, une baisse de la numération plaquettaire pouvant avoir une portée clinique significative (correspondant à un chiffre de 20 % inférieur à la valeur de départ et inférieur à 150 x 10^3/µL) est survenue chez 2 % des sujets témoins et chez 3 % des patients ayant reçu la prégabaline. Durant les essais comparatifs avec répartition aléatoire, l'emploi de la prégabaline n'a pas entraîné d'augmentation de la fréquence des effets indésirables de type hémorragique. ***Altérations de l'électrocardiogramme (ECG), allongement de l'intervalle PR*** Un léger allongement de l'intervalle PR est survenu durant l'emploi de la prégabaline. Au cours de l'analyse des ECG réalisés durant les essais cliniques, on a observé que l'intervalle PR s'était allongé de 3 à 6 ms en moyenne durant l'emploi de doses de prégabaline égales ou supérieures à 300 mg/jour. Cette différence moyenne n'était pas liée à une augmentation du risque que l'intervalle PR de départ allonge d'au moins 25 %, à une hausse du pourcentage de sujets chez qui cet intervalle a dépassé les 200 ms durant le traitement ni à une augmentation du risque de survenue d'un bloc AV du deuxième ou du troisième degré. ***Renseignements destinés aux patients*** **Étourdissements et somnolence** Il faut avertir les patients que la prise de LYRICA (prégabaline) peut causer des étourdissements, de la somnolence, une vision trouble et d'autres signes et symptômes touchant le SNC. En conséquence, il faut les prévenir de ne pas conduire, ni faire fonctionner de machines complexes, ni s'adonner à quelque autre activité dangereuse jusqu'à ce qu'ils aient pris la prégabaline suffisamment longtemps pour déterminer si elle affecte leurs capacités mentales, visuelles et/ou motrices. **Troubles visuels** Il faut avertir les patients que la prise de LYRICA peut causer des troubles visuels. Il convient d'informer les patients de prévenir leur médecin en cas de troubles de la vision (*voir la rubrique* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction visuelle**). **Arrêt subit ou rapide du traitement** Il faut aviser les patients de prendre LYRICA tel qu'il leur a été prescrit par le médecin. L'arrêt subit ou rapide du traitement par la prégabaline peut occasionner de l'insomnie, des nausées, des céphalées ou de la diarrhée. **Œdème et gain de poids** Il faut avertir les patients que la prise de LYRICA peut causer de l'œdème et un gain de poids. Il faut aussi les informer que l'emploi concomitant de LYRICA et d'un antidiabétique de la classe des thiazolidinediones peut se traduire par l'intensification de l'œdème et du gain pondéral. Chez les patients atteints d'une maladie cardiaque, l'association de ces produits peut accroître le risque d'insuffisance cardiaque. **Douleur, sensibilité et faiblesse musculaires** Il faut avertir les patients de rapporter sans délai toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexpliquée, surtout si ces symptômes s'accompagnent de malaises ou de fièvre. **Emploi concomitant de dépresseurs du SNC et d'alcool** Il faut avertir les patients qui doivent recevoir un dépresseur du SNC (p. ex., opiacé ou benzodiazépine) en même temps que LYRICA de la possibilité que les effets indésirables touchant le SNC, comme la somnolence, soient encore plus marqués. Il faut conseiller aux patients d'éviter de consommer des boissons alcoolisées pendant le traitement par LYRICA, à cause du risque de potentialisation de l'altération des capacités motrices et de la sédation liées à la consommation d'alcool. **Femmes enceintes** Il faut enjoindre les patientes d'avertir leur médecin si elles tombent enceintes ou prévoient le devenir durant le traitement, ou si elles allaitent ou prévoient allaiter durant le traitement. **Études de reproduction sur des animaux mâles** Durant les études précliniques menées sur le rat, l'exposition à la prégabaline a entraîné la hausse du risque de tératogénicité d'origine paternelle (*voir la rubrique* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction sexuelle/reproduction**). La portée clinique de cette observation n'est pas claire; cependant, il faut avertir les hommes qui prennent LYRICA et prévoient devenir pères du risque de tératogénicité d'origine paternelle. **Peau et annexes cutanées** Il faut aviser les patients diabétiques de porter une attention particulière à l'état de leur peau durant le traitement par LYRICA. Des ulcères cutanés sont apparus chez certains animaux qui recevaient de la prégabaline, mais on n'a pas observé d'augmentation de la fréquence des lésions cutanées durant l'emploi de LYRICA dans le cadre des essais cliniques (*voir la* **monographie**). Il faut avertir les patients de l'existence d'un dépliant d'information préparé à leur intention et leur dire de lire ce dépliant avant de commencer à prendre LYRICA. **Toxicologie préclinique** *Carcinogénèse* Une augmentation proportionnelle à la dose de l'incidence des tumeurs vasculaires malignes (angiosarcomes) a été observée chez des souris de 2 souches (B6C3F1 et CD-1) qui avaient reçu de la prégabaline à même leur nourriture, à raison de 200, 1000 ou 5000 mg/kg durant 2 ans. L'exposition plasmatique à la prégabaline (ASC) chez les souris ayant reçu la plus faible dose liée à l'augmentation de la fréquence d'angiosarcome était à peu près égale à l'exposition observée chez l'être humain à la dose maximale recommandée de 600 mg/jour. La dose sans effet inducteur sur l'angiosarcome chez la souris n'a pas été établie. Durant une étude approfondie menée sur des souris B6C3F1 femelles, on a observé une élévation de la fréquence d'angiosarcome, conforme aux résultats des études antérieures, durant l'exposition chronique (24 mois) à des doses de prégabaline de 1000 mg/kg, mais pas de 50 ou 200 mg/kg. L'abandon des doses de 1000 mg/kg après 12 mois n'a pas entraîné de baisse significative de la fréquence d'angiosarcome relevée après 24 mois. Durant 2 études menées sur des rats Wistar, aucun signe de cancérogénicité n'a été observé après l'administration de prégabaline à même la nourriture, durant 2 ans à des doses (50, 150 ou 450 mg/kg chez le mâle et 100, 300 ou 900 mg/kg chez la femelle) entraînant chez le mâle et la femelle une exposition plasmatique équivalant respectivement à près de 14 et de 24 fois celle qu'on observe chez l'être humain à la dose maximale recommandée. La portée clinique de cette observation effectuée chez la souris est inconnue. ***Mutagenèse*** D'après les résultats d'une batterie de tests effectués in vitro et in vivo, la prégabaline n'est pas génotoxique. Elle ne s'est pas révélée mutagène lors des épreuves in vitro effectuées sur des bactéries et des cellules mammaliennes, ni clastogène sur les systèmes mammaliens in vitro et in vivo. Elle n'a pas stimulé la synthèse d'ADN non programmée dans les hépatocytes de souris ou de rat. **Affections cutanées** Durant l'étude de la toxicité de doses multiples menée sur le rat et le singe, on a observé des lésions cutanées allant de l'érythème à la nécrose. La cause de ces lésions est inconnue; le risque de lésions cutanées est 2 fois plus élevé à la dose maximale recommandée de 600 mg/jour chez l'humain. Les lésions cutanées les plus graves, comportant une nécrose, ont été liées à une exposition (exprimée par l'ASC plasmatique) à la prégabaline environ de 3 à 8 fois supérieure à celle qu'on observe à la dose maximale recommandée chez l'être humain. Aucune augmentation de la fréquence des lésions cutanées n'a été observée durant les essais cliniques. **Lésions oculaires** On a observé des lésions oculaires (caractérisées par l'atrophie rétinienne [incluant la dépopulation des cellules

photoréceptrices] et/ou l'inflammation ou la minéralisation de la cornée) durant 2 études du potentiel cancérogène à vie menées sur le rat Wistar. Ces lésions sont survenues après une exposition (ASC plasmatique) à la prégabaline au moins 2 fois supérieure à celle qu'on observe à la dose maximale recommandée chez l'être humain (600 mg/jour). La dose sans effet toxique pour l'œil n'a pas été établie. On n'a pas observé de lésion semblable durant les études du potentiel cancérogène à vie menée sur des souris de 2 souches différentes ni chez des singes traités durant 1 an. On ne connaît pas la portée clinique de ces observations effectuées chez le rat.

Surveillance et épreuves de laboratoire Il n'est pas nécessaire de soumettre systématiquement les patients traités par LYRICA (prégabaline) à une surveillance thérapeutique ni à des épreuves de laboratoire (*voir la rubrique* **EFFETS INDÉSIRABLES**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques Plus de 8666 patients ont reçu LYRICA (prégabaline) dans le cadre d'études comparatives et non comparatives. De ce nombre, 83 % ont été exposés à des doses de 300 mg/jour ou plus, et 32 %, à des doses d'au moins 600 mg/jour. L'exposition à la prégabaline a duré au moins 6 mois, 1 an et 2 ans pour quelque 4010, 2415 et 939 patients, respectivement. Durant les essais comparatifs, 1831 patients souffrant de douleur neuropathique périphérique ont pris de la prégabaline. *Effets indésirables les plus fréquents durant l'ensemble des études cliniques comparatives portant sur la douleur neuropathique* Les effets indésirables observés le plus souvent (chez au moins 5 % des patients et 2 fois plus souvent que dans les groupes témoins) chez les patients traités par la prégabaline étaient les suivants : étourdissements, somnolence, œdème périphérique et sécheresse buccale. Ces manifestations étaient généralement d'intensité légère à modérée. *Abandons motivés par des effets indésirables* Le taux d'abandons imputables aux effets indésirables durant l'ensemble des études comparatives s'élevait à 14 % chez les patients sous prégabaline et à 7 % chez les patients sous placebo. Les étourdissements et la somnolence constituaient les principaux motifs d'abandon (≥ 2 %) dans les groupes traités. Les autres effets indésirables ayant mené à l'abandon plus souvent dans les groupes traités par la prégabaline que dans les groupes témoins étaient l'ataxie (1 %) ainsi que l'asthénie, la confusion, les céphalées et les nausées (< 1 % pour chacun de ces effets). Durant les études comparatives portant sur la douleur neuropathique, la fréquence d'abandons motivés par des effets indésirables s'est élevée à 11 % dans le cas de la prégabaline et à 5 % dans celui du placebo. Les motifs d'abandon invoqués le plus souvent (≥ 2 %) dans les groupes traités par la prégabaline étaient les étourdissements et la somnolence. Les autres effets indésirables ayant mené à l'abandon plus souvent dans les groupes traités par la prégabaline que dans les groupes témoins étaient la confusion (1 %) ainsi que l'asthénie, l'œdème périphérique et l'ataxie (< 1 % pour chacun de ces effets). *Fréquence des effets indésirables au cours des études cliniques comparatives portant sur la douleur neuropathique* Dans les résumés, on a réparti les effets recensés par les investigateurs en diverses catégories condensées et normalisées suivant la IV[e] version du dictionnaire COSTART. Le prescripteur doit être conscient qu'il ne peut se fier aux données des tableaux 1 à 6 pour prévoir la fréquence des effets indésirables dans sa pratique habituelle, où les caractéristiques des patients et d'autres facteurs peuvent différer de ceux qu'on observait durant les études cliniques. De même, on ne peut pas comparer directement les fréquences indiquées aux résultats d'autres essais cliniques portant sur des indications ou des traitements différents ou réunissant des investigateurs différents. Un coup d'œil aux tableaux permet toutefois au prescripteur d'estimer la contribution relative du médicament et des facteurs extérieurs à la fréquence d'effets indésirables relevée dans la population étudiée. *Effets indésirables signalés lors des études comparatives portant sur la douleur neuropathique* Neuropathie diabétique périphérique Le tableau 1 expose tous les effets indésirables, sans égard à leur cause, survenus chez au moins 2 % des patients souffrant de douleur due à une neuropathie diabétique périphérique dans au moins 1 des groupes recevant la prégabaline et plus souvent que dans le groupe témoin. La majorité des patients recevant la prégabaline durant ces études ont éprouvé des effets indésirables d'intensité tout au plus légère ou modérée. Au cours de ces études, 979 patients ont reçu de la prégabaline et 459, un placebo, pendant une période maximale de 13 semaines.

Tableau 1. Fréquence (%) des effets indésirables survenus durant le traitement au cours des études comparatives avec placebo portant sur la douleur due à la neuropathie diabétique périphérique (effets survenus chez au moins 2 % des patients traités par la prégabaline et plus souvent que dans le groupe témoin)

		Prégabaline (mg/jour)			
Appareil ou système Terme privilégié	Placebo (n = 459) %	75 (n = 77) %	150 (n = 212) %	300 (n = 321) %	600 (n = 369) %
Ensemble de l'organisme					
Infection	6,1	3,9	7,5	8,4	4,6
Asthénie	2,4	3,9	1,9	4,4	7,3
Douleur	3,9	5,2	4,2	2,5	4,9
Lésion accidentelle	2,8	5,2	2,4	2,2	5,7
Dorsalgie	0,4	0,0	2,4	1,2	1,9
Douleur thoracique	1,1	3,9	1,4	1,2	1,6
Œdème de la face	0,4	0,0	0,9	0,9	2,2
Appareil digestif					
Sécheresse buccale	1,1	2,6	1,9	4,7	6,5
Constipation	1,5	0,0	2,4	3,7	6,0
Diarrhée	4,8	5,2	2,8	1,9	3,0
Flatulence	1,3	2,6	0,0	2,2	2,7
Vomissements	1,5	1,3	0,9	2,2	1,1
Système sanguin et lymphatique					
Ecchymoses	0,2	2,6	0,5	0,6	0,3
Métabolisme et nutrition					
Œdème périphérique	2,4	3,9	6,1	9,3	12,5
Gain pondéral	0,4	0,0	4,2	3,7	6,2
Œdème	0,0	0,0	1,9	4,0	1,9
Hypoglycémie	1,1	1,3	3,3	1,6	1,1
Système nerveux					
Étourdissements	4,6	7,8	9,0	23,1	29,0
Somnolence	2,6	3,9	6,1	13,1	16,3
Neuropathie	3,5	9,1	1,9	2,2	5,4
Ataxie	1,3	6,5	0,9	2,2	4,3
Vertiges	1,1	1,3	1,9	2,5	3,5
Confusion	0,7	0,0	1,4	2,2	3,3
Euphorie	0,0	0,0	0,5	3,4	1,6
Anomalie de la pensée[a]	0,0	1,3	0,0	0,9	3,0
Anomalie de la démarche	0,0	1,3	0,0	0,6	2,7
Ralentissement des réflexes	1,7	3,9	0,5	1,2	1,4
Amnésie	0,2	2,6	0,9	0,0	2,2
Hypesthésie	0,7	2,6	0,0	0,0	0,8
Hyperalgésie	0,2	2,6	0,0	0,0	0,3
Appareil respiratoire					
Dyspnée	0,7	2,6	0,0	1,9	1,9
Peau et annexes cutanées					
Prurit	1,3	2,6	0,0	0,9	0,0
Organes des sens					
Vision trouble[b]	1,5	2,6	1,4	2,8	1,5
Conjonctivite	0,2	2,6	1,4	0,6	0,3

a Les anomalies de la pensée désignent principalement des difficultés de concentration ou un manque d'attention, mais englobent aussi les troubles de la cognition et du langage, ainsi que la lenteur d'esprit.

b Terme propre aux investigateurs; le terme privilégié dans le sommaire est *amblyopie*.

Abandons signalés lors des études cliniques comparatives portant sur la neuropathie diabétique périphérique Quelque 9 % des patients sous prégabaline et 4 % des patients sous placebo ont mis fin à leur participation aux études comparatives portant sur la neuropathie diabétique périphérique à cause d'effets indésirables. Le tableau 2 présente les effets indésirables le plus souvent invoqués.

Tableau 2. Effets indésirables ayant le plus souvent mené (≥ 2 % des patients) à l'abandon des études comparatives avec placebo portant sur la douleur neuropathique due à la neuropathie diabétique périphérique

Nombre (%) de patients					
		Prégabaline (mg/jour)			
Terme privilégié dans COSTART	Placebo (n = 459)	75 (n = 77)	150 (n = 212)	300 (n = 321)	600 (n = 369)
Étourdissements	2 (0,4)	0 (0,0)	3 (1,4)	6 (1,9)	21 (5,7)
Somnolence	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (1,6)	15 (4,1)

Névralgies post-zostériennes Le tableau 3 expose tous les effets indésirables, sans égard à leur cause, survenus chez au moins 2 % des patients souffrant de névralgies post-zostériennes dans au moins 1 des groupes recevant la prégabaline et plus souvent que dans le groupe témoin. Chez la majorité des patients traités par la prégabaline durant ces études, ces effets indésirables ont été tout au plus légers ou modérés. Au cours de ces études, 852 patients ont reçu de la prégabaline et 398, un placebo, pendant une période maximale de 13 semaines.

Tableau 3. Fréquence (%) des effets indésirables survenus durant le traitement au cours des études comparatives avec placebo portant sur les névralgies post-zostériennes (effets survenus chez au moins 2 % des patients traités par la prégabaline et plus souvent que dans le groupe témoin)

		Prégabaline (mg/jour)			
Appareil ou système Terme privilégié	Placebo (n = 398) %	75 (n = 84) %	150 (n = 302) %	300 (n = 312) %	600 (n = 154) %
Ensemble de l'organisme					
Infection	3,5	14,3	8,3	6,4	2,6
Céphalées	5,3	4,8	8,9	4,5	8,4
Douleur	3,8	4,8	4,3	5,4	4,5
Asthénie	4,0	3,6	5,0	2,6	5,2
Lésion accidentelle	1,5	3,6	2,6	3,2	5,2
Syndrome grippal	1,3	1,2	1,7	2,2	1,3
Œdème de la face	0,8	0,0	1,7	1,3	3,2
Malaise	1,0	2,4	0,3	0,6	0,0
Système cardiovasculaire					
Vasodilatation	1,3	2,4	1,0	0,6	0,0
Appareil digestif					
Sécheresse buccale	2,8	7,1	7,0	6,1	14,9
Constipation	2,3	3,6	4,6	5,4	5,2
Diarrhée	4,0	2,4	4,3	3,5	4,5
Flatulence	1,0	2,4	1,3	1,6	3,2
Vomissements	0,8	1,2	0,7	2,9	2,6
Métabolisme et nutrition					
Œdème périphérique	3,5	0,0	7,9	15,7	16,2
Gain pondéral	0,3	1,2	1,7	5,4	6,5
Œdème	1,3	0,0	1,0	2,2	5,8
Hyperglycémie	0,8	2,4	0,3	0,0	0,0
Système nerveux					
Étourdissements	9,3	10,7	17,9	31,4	37,0
Somnolence	5,3	8,3	12,3	17,9	24,7
Ataxie	0,5	1,2	2,0	5,4	9,1
Anomalie de la démarche	0,5	0,0	2,0	3,8	7,8
Confusion	0,3	1,2	2,3	2,9	6,5
Anomalie de la pensée[a]	1,5	0,0	1,7	1,3	5,8
Incoordination	0,0	2,4	1,7	1,3	2,6
Amnésie	0,0	0,0	1,0	1,3	3,9
Trouble du langage	0,0	0,0	0,3	1,3	3,2
Insomnie	1,8	0,0	0,7	2,2	0,0
Euphorie	0,0	2,4	0,0	1,3	1,3
Nervosité	0,5	0,0	1,0	0,3	2,6
Tremblements	1,5	1,2	0,0	1,0	2,6
Hallucinations	0,0	0,0	0,3	0,3	3,2
Hyperesthésie	0,3	2,4	0,3	0,0	1,3
Appareil respiratoire					
Bronchite	0,8	0,0	1,3	1,0	2,6
Pharyngite	0,8	0,0	2,6	0,6	0,6
Rhinite	1,8	1,2	0,7	0,6	3,2
Peau et annexes cutanées					
Éruptions	3,0	2,4	2,0	2,9	5,2
Organes des sens					
Vision trouble[b]	2,5	1,2	5,0	5,1	9,1
Diplopie	0,0	0,0	1,7	1,9	3,9
Anomalie de la vision	0,3	0,0	1,0	1,6	5,2
Appareil génito-urinaire					
Infection des voies urinaires	1,5	0,0	2,3	1,6	3,2

a Les anomalies de la pensée désignent principalement des difficultés de concentration ou un manque d'attention, mais englobent aussi les troubles de la cognition et du langage, ainsi que la lenteur d'esprit.

b Terme propre aux investigateurs; le terme privilégié dans le sommaire est *amblyopie*.

Abandons signalés lors des études cliniques comparatives portant sur les névralgies post-zostériennes Quelque 14 % des patients traités par la prégabaline et 7 % des patients témoins ont mis fin à leur participation aux études comparatives portant sur les névralgies post-zostériennes à cause d'effets indésirables. Le tableau 4 présente les effets indésirables le plus souvent invoqués.

Tableau 4. Effets indésirables ayant le plus souvent mené (≥ 2 % des patients) à l'abandon des études comparatives portant sur les névralgies post-zostériennes

Nombre (%) de patients					
		Prégabaline (mg/jour)			
Terme privilégié dans COSTART	Placebo (n = 398)	75 (n = 84)	150 (n = 302)	300 (n = 312)	600 (n = 154)
Étourdissements	3 (0,8)	0 (0,0)	11 (3,6)	12 (3,8)	12 (7,8)
Somnolence	1 (0,3)	0 (0,0)	6 (2,0)	12 (3,8)	10 (6,5)
Confusion	1 (0,3)	0 (0,0)	2 (0,7)	5 (1,6)	8 (5,2)
Œdème périphérique	1 (0,3)	0 (0,0)	2 (0,7)	5 (1,6)	5 (3,2)
Ataxie	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	5 (1,6)	4 (2,6)
Anomalie de la démarche	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,3)	4 (2,6)
Hallucinations	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	4 (2,6)
Sécheresse buccale	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,6)

Fréquence des effets indésirables liés à la dose survenus le plus souvent durant le traitement Les effets indésirables liés à la dose survenus le plus souvent durant le traitement sont exposés aux tableaux 5 (neuropathie diabétique périphérique) et 6 (névralgies post-zostériennes).

Tableau 5. Fréquence (%) des effets indésirables liés à la dose survenus le plus souvent durant les études comparatives avec placebo portant sur la douleur neuropathique due à la neuropathie diabétique périphérique

		Prégabaline (mg/jour)			
Effet indésirable Terme privilégié	Placebo (n = 459) %	75 (n = 77) %	150 (n = 212) %	300 (n = 321) %	600 (n = 369) %
Étourdissements	4,6	7,8	9,0	23,1	29,0
Somnolence	2,6	3,9	6,1	13,1	16,3
Œdème périphérique	2,4	3,9	6,1	9,3	12,5
Asthénie	2,4	3,9	1,9	4,4	7,3
Sécheresse buccale	1,1	2,6	1,9	4,7	6,5
Gain pondéral	0,4	0,0	4,2	3,7	6,2
Constipation	1,5	0,0	2,4	3,7	6,0
Vision trouble[a]	1,5	2,6	1,4	2,8	5,7

a Terme propre aux investigateurs; le terme privilégié dans le sommaire est *amblyopie*.

Tableau 6. Fréquence (%) des effets indésirables liés à la dose survenus le plus souvent durant les études comparatives avec placebo portant sur les névralgies post-zostériennes

		Prégabaline (mg/jour)			
Effet indésirable Terme privilégié	Placebo (n = 398) %	75 (n = 84) %	150 (n = 302) %	300 (n = 312) %	600 (n = 154) %
Étourdissements	9,3	10,7	17,9	31,4	37,0
Somnolence	5,3	8,3	12,3	17,9	24,7
Œdème périphérique	3,5	0,0	7,9	15,7	16,2
Sécheresse buccale	2,8	7,1	7,0	6,1	14,9
Vision trouble[a]	2,5	1,2	5,0	5,1	9,1
Ataxie	0,5	1,2	2,0	5,4	9,1
Gain pondéral	0,3	1,2	1,7	5,4	6,5
Anomalie de la démarche	0,5	0,0	2,0	3,8	7,8

a Terme propre aux investigateurs; le terme privilégié dans le sommaire est *amblyopie*.

Effets indésirables observés après l'arrêt subit ou rapide du traitement Après l'arrêt subit ou rapide de la prégabaline, quelques patients ont rapporté la survenue de symptômes, dont l'insomnie, les nausées, les céphalées et la diarrhée. Au lieu de l'interrompre brusquement, il faut donc mettre fin au traitement en réduisant peu à peu la dose de prégabaline durant au moins 1 semaine (*voir la rubrique* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Arrêt subit ou rapide du traitement**). **Risque d'emploi abusif et de pharmacodépendance** Durant une étude portant sur des utilisateurs occasionnels (n = 15) de sédatifs ou d'hypnotiques, y compris d'alcool, la prise d'une seule dose de 450 mg de LYRICA (prégabaline) a produit un effet qualifié de « bon », d'« euphorisant » et d'« agréable », comparable à celui d'une seule dose de 30 mg de diazépam. Dans le cadre d'études comparatives ayant porté sur plus de 5500 patients, 4 % des patients traités par LYRICA et 1 % des sujets témoins ont mentionné l'euphorie parmi les effets indésirables. Cependant, l'euphorie a été rapportée par 1,8 % et 0 % respectivement des patients traités et témoins durant les essais portant sur la neuropathie diabétique périphérique, et par 0,9 % et 0 % respectivement des participants traités et témoins aux études

portant sur les névralgies post-zostériennes. Durant les études cliniques, quelques patients ont rapporté la survenue de symptômes évocateurs d'une dépendance physique tels que l'insomnie, les nausées, les céphalées et la diarrhée après l'arrêt subit ou rapide de la prégabaline (*voir la rubrique* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Arrêt subit ou rapide du traitement**). La prégabaline n'est pas réputée agir sur les sites récepteurs habituellement sensibles aux substances ayant un potentiel toxicomanogène. Le médecin doit mener une évaluation rigoureuse du patient afin de déceler tout antécédent de toxicomanie et assurer une surveillance afin de détecter les signes d'emploi détourné ou abusif de LYRICA comme de tout autre médicament à action centrale (p. ex., épuisement de l'effet, augmentation de la dose, syndrome de sevrage). ***Autres effets observés durant les études de précommercialisation sur LYRICA*** Les paragraphes suivants exposent les effets indésirables rapportés durant les études de précommercialisation sur LYRICA (plus de 8600 sujets adultes), exception faite des effets déjà mentionnés dans les tableaux précédents ou ailleurs dans la présente monographie. Dans les tableaux qui suivent, on a classé les effets indésirables suivant une terminologie fondée sur celle du dictionnaire COSTART. Par conséquent, la fréquence indiquée correspond à la proportion des patients (plus de 8600 sujets adultes) exposés à des doses multiples de LYRICA qui ont ressenti un effet du type mentionné au moins 1 fois alors qu'ils prenaient LYRICA. Il importe de souligner que, même si ces effets indésirables sont survenus durant le traitement par LYRICA, l'emploi de ce médicament n'est pas nécessairement en cause. **Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques (< 2 %)** Ces effets, classés par appareil ou système, apparaissent par ordre décroissant de fréquence selon les définitions suivantes : les effets indésirables fréquents sont observés à 1 occasion ou plus chez au moins 1 patient sur 100; les effets peu fréquents sont ceux qui surviennent chez 1 patient par tranche de 100 à 1000; les effets rares se manifestent chez moins de 1 patient sur 1000.

Appareil ou système	Effets indésirables
Ensemble de l'organisme	
Fréquents	Syndrome grippal, dorsalgie, réaction allergique, fièvre, œdème généralisé
Peu fréquents	Algie cervicale, néoplasme, cellulite, kyste, frissons, malaise, surdosage, candidose, hernie, infection virale, réaction de photosensibilité, douleur pelvienne, distension abdominale, abcès, raideur de la nuque, anomalie des résultats des épreuves de laboratoire, augmentation des concentrations du médicament, carcinome, septicémie, tentative de suicide, réaction non évaluable
Rares	Infection fongique, bienfait inattendu, frissons et fièvre, odeur corporelle, diminution des concentrations du médicament, haleine fétide, obnubilation, réaction au point d'injection, déséquilibre hormonal, hypothermie, infection bactérienne, hémorragie au point d'injection, surdosage intentionnel, trouble des muqueuses, surdosage accidentel, adénome, réaction anaphylactoïde, ascite, douleur rétrosternale, mort, sarcoïdose, mort subite, trouble du système immunitaire, effet accentué du médicament, douleur au point d'injection, syndrome de lupus érythémateux, erreur de médication, sarcome, choc, tolérance réduite
Système cardiovasculaire	
Fréquents	Hypertension, vasodilatation
Peu fréquents	Palpitations, migraine, tachycardie, angiopathie périphérique, anomalie de l'électrocardiogramme, trouble cardiovasculaire, angine de poitrine, insuffisance cardiaque congestive, hémorragie, infarctus du myocarde, hypotension, hypotension orthostatique, extrasystoles ventriculaires, fibrillation auriculaire, trouble coronarien, bradycardie, accident vasculaire cérébral, arythmie, ischémie cérébrale, trouble vasculaire, bradycardie sinusale, ischémie myocardique, bloc de branche, bloc auriculo-ventriculaire (AV) du premier degré, artériosclérose, thrombophlébite profonde, phlébite, anomalie artérielle, insuffisance cardiaque, embolie pulmonaire, trouble vasculaire rétinien, varices
Rares	Arrêt cardiaque, anomalie vasculaire, occlusion, tachycardie supraventriculaire, arythmie auriculaire, flutter auriculaire, infarctus cérébral, occlusion coronarienne, thrombophlébite, thrombose, cardiomégalie, extrasystoles, pâleur, bloc AV, bloc AV du deuxième degré, cardiomyopathie, gangrène périphérique, allongement de l'intervalle QT, occlusion de l'artère rétinienne, extrasystoles supraventriculaires, hémorragie cérébrale, intoxication digitalique, arythmie ventriculaire, sténose aortique, bigéminisme, trouble vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque gauche, tachycardie ventriculaire, bloc AV complet, occlusion de la carotide, thrombose de la carotide, cœur pulmonaire, embolie dans les membres inférieurs, endocardite, bloc cardiaque, fragilité accrue des capillaires, anévrisme intracrânien, tachycardie nodale, intervalle QT plus court, thrombose veineuse de la rétine, élévation du segment ST, inversion de l'onde T, céphalée vasculaire, vasculite
Appareil digestif	
Fréquents	Nausées, diarrhée, anorexie, trouble digestif
Peu fréquents	Gastroentérite, trouble dentaire, abcès périodontique, colite, gastrite, anomalies des résultats des épreuves de la fonction hépatique, ptyalisme, soif, nausées et vomissements, trouble rectal, gingivite, dysphagie, stomatite, ulcération buccale, calculs biliaires, hémorragie rectale, hémorragie digestive, glossite, caries dentaires, selles anormales, cholécystite, méléna, candidose buccale, œsophagite, trouble de la langue, chéilite, œdème de la langue
Rares	Éructation, pancréatite, ulcère de l'estomac, stomatite ulcéreuse, sténose œsophagienne, incontinence fécale, hémorragie gingivale, obstruction intestinale, entérite, ulcère gastroduodénal, entérocolite, hyperplasie gingivale, hépatomégalie, dépôts graisseux hépatiques, ténesme, douleur biliaire, fécalome, ictère, parodontite, colite ulcéreuse, stomatite aphteuse, ictère cholestatique, cancer gastro-intestinal, gastrite hémorragique, hépatite, sensibilité hépatique, nausées, vomissements et diarrhée, hypertrophie des glandes salivaires, atonie gastrique, diarrhée sanglante, cardiospasme, ulcère duodénal, augmentation du taux de gamma-glutamyl transférase, hématémèse, hépatome, perforation de l'intestin, sténose intestinale, ulcère intestinal, leucoplasie buccale, pancréatite nécrosante, trouble pancréatique, colite pseudomembraneuse, sialadénite, hémorragie ulcéreuse de l'estomac, décoloration de la langue
Système endocrinien	
Peu fréquents	Diabète, hypothyroïdie
Rares	Goitre, hyperprolactinémie, trouble thyroïdien, augmentation du taux d'hormone folliculostimulante, hyperthyroïdie, thyroïdite, insuffisance surrénalienne, trouble parathyroïdien, cancer de la thyroïde, néoplasie thyroïdienne, virilisme

Appareil ou système	Effets indésirables
Système sanguin et lymphatique	
Peu fréquents	Anémie, leucopénie, thrombocytopénie, lymphadénopathie, anémie hypochrome, leucocytose, éosinophilie
Rares	Lymphocytose, pétéchies, anémie ferriprive, cyanose, lymphœdème, polyglobulie, pseudolymphome, anémie mégaloblastique, splénomégalie, purpura, thrombocytémie, purpura thrombopénique, leucémie chronique, trouble de la coagulation, anomalie des érythrocytes, état pseudoleucémique, lymphangite, anémie macrocytaire, pancytopénie, baisse du taux de prothrombine, rupture de la rate, augmentation de la vitesse de sédimentation
Métabolisme et nutrition	
Peu fréquents	Hyperglycémie, augmentation du taux d'ALAT, hypoglycémie, hypokaliémie, hypercholestérolémie, augmentation du taux d'ASAT, perte de poids, hyperlipidémie, augmentation du taux d'amylase, hyperuricémie, augmentation du taux des phosphatases alcalines, augmentation de la créatininémie, hyponatrémie, goutte, déshydratation, augmentation du taux d'azote uréique du sang, cicatrisation anormale
Rares	Hypercalcémie, hyperkaliémie, hypocalcémie, bilirubinémie, intolérance à l'alcool, réaction hypoglycémique, cétose, trouble du calcium, hypochlorémie, hypomagnésémie, hypoprotéinémie, augmentation du taux d'azote non protéique, urémie, acidose, avitaminose, anomalie enzymatique, augmentation des titres des gamma-globulines, hypernatrémie, hypophosphatémie, acidose lactique, obésité
Appareil locomoteur	
Fréquents	Arthralgie, myalgie, arthrite, crampes dans les jambes, myasthénie
Peu fréquents	Trouble tendineux, arthrose, trouble articulaire, trouble osseux, ténosynovite, bursite, contracture tendineuse, ostéoporose, rupture de tendon, douleur osseuse
Rares	Polyarthrite rhumatoïde, ostéomyélite, rhabdomyolyse, myopathie, atrophie musculaire, myosite, arthrite infectieuse, néoplasme osseux, anomalie congénitale de l'appareil locomoteur, fracture pathologique
Système nerveux	
Fréquents	Insomnie, anxiété, baisse de la libido, dépersonnalisation, hypertonie, neuropathie
Peu fréquents	Ralentissement des réflexes, trouble du sommeil, rêves anormaux, hostilité, hallucinations, hyperkinésie, trouble de la personnalité, dysarthrie, hyperesthésie, hypokinésie, paresthésie péribuccale, augmentation de la libido, névralgie, trouble vestibulaire, aphasie, trouble moteur, hyperalgésie, apathie, hypotonie, convulsions, paralysie faciale, psychose
Rares	Pharmacodépendance, névrite, réaction paranoïde, dépression du SNC, néoplasie du SNC, réaction maniaque, névrose, syndrome extrapyramidal, méningite, hémiplégie, augmentation des réflexes, acathisie, délirium, paralysie, syndrome de sevrage, œdème cérébral, stimulation du SNC, dyskinésie, encéphalopathie, pied tombant, crise épileptique tonico-clonique, hypoalgésie, névrite périphérique, dépression psychotique, accoutumance, arachnoïdite, syndrome cérébelleux, rigidité pallidale, démence, dystonie, syndrome de Guillain-Barré, hémorragie intracrânienne, sclérose en plaques, myélite, réaction schizophrénique, hémorragie sous-arachnoïdienne, torticolis
Appareil respiratoire	
Fréquents	Sinusite, rhinite, dyspnée, intensification de la toux, pneumonie, trouble pulmonaire
Peu fréquents	Asthme, épistaxis, laryngite, altération de la voix, trouble respiratoire, augmentation des expectorations
Rares	Apnée, emphysème, pneumonie par aspiration, hyperventilation, œdème pulmonaire, trouble pleural, atélectasie, hémoptysie, hoquet, hypoxie, laryngisme, fibrose pulmonaire, effusion pleurale, dysfonctionnement pulmonaire, hypertension pulmonaire, bâillements, bronchectasie, bronchiolite, cancer du poumon, hypoventilation, néoplasie laryngée, trouble de la cloison nasale, pneumothorax
Peau et annexes cutanées	
Peu fréquents	Prurit, transpiration, trouble cutané, acné, sécheresse de la peau, alopécie, ulcère cutané, herpès, urticaire, trouble unguéal, eczéma, zona, néoplasme bénin de la peau, dermatite fongique, éruption maculopapuleuse, éruption vésiculobulleuse, cancer de la peau, furonculose, décoloration de la peau, hypertrophie cutanée, psoriasis, séborrhée, hirsutisme
Rares	Nodule cutané, œdème angioneurotique, candidose cutanée, atrophie cutanée, dermatite exfoliatrice, éruption pustuleuse, ichthyose, mélanome cutané, nodule sous-cutané, diminution de la transpiration, trouble capillaire, dermatite lichénoïde, mélanose, miliaire, éruption purpurique, nécrose cutanée, syndrome de Stevens-Johnson
Organes des sens	
Fréquents	Trouble oculaire, conjonctivite, otite moyenne
Peu fréquents	Trouble rétinien, acouphène, douleur oculaire, cataracte spécifiée, sécheresse oculaire, dysgueusie, douleur auriculaire, trouble de la sécrétion et de l'écoulement des larmes, trouble auriculaire, surdité, hémorragie oculaire, photophobie, glaucome, trouble du vitré, lésion de la cornée, otite externe, trouble de la réfraction, blépharite, œdème rétinien, agueusie, anomalie de l'accommodation
Rares	Hyperacousie, kératite, mydriase, parosmie, ptosis, hémorragie rétinienne, daltonisme, dépigmentation de la rétine, décollement de la rétine, opacité cornéenne, ulcère cornéen, iritis, cécité nocturne, atrophie optique, dégénérescence de la rétine, cataracte non spécifiée, sclérite, strabisme, asymétrie pupillaire, cécité, exophtalmie, kératoconjonctivite, ophtalmoplégie, œdème papillaire
Appareil génito-urinaire	
Fréquents	Anorgasmie
Peu fréquents	Mictions fréquentes, incontinence urinaire, cystite, éjaculation anormale, trouble de la miction, dysurie, métrorragie, hématurie, candidose vaginale, trouble prostatique, vaginite, dysménorrhée, urgence mictionnelle, calculs rénaux, douleur mammaire, trouble menstruel,
Peu fréquents	aménorrhée, ménorragie, dysfonctionnement rénal, néphrite, anomalie urinaire, hémorragie vaginale, rétention urinaire, trouble des voies urinaires, leucorrhée, néoplasme mammaire, ménopause, oligurie, polyurie, albuminurie, pyurie

Appareil ou système	Effets indésirables
Rares	Cancer du sein, trouble pénien, frottis vaginal douteux, mastose sclérokystique, cancer de la prostate, gros fibromes utérins, insuffisance rénale aiguë, diminution de la clairance de la créatinine, néphrose, nycturie, maladie polykystique des reins, cancer de la vessie, hypertrophie mammaire, cervicite, trouble du col utérin, lactation féminine, glycosurie, gynécomastie, hypoménorrhée, douleur rénale, mastite, pyélonéphrite, insuffisance rénale, abcès mammaire, épididymite, orchite, néoplasie prostatique, augmentation du taux de l'antigène prostatique spécifique, salpingite, trouble génito-urinaire, urolithiase, trouble utérin, trouble vulvo-vaginal, balanite, calculs vésicaux, cristallurie d'oxalate de calcium, néoplasme cervical, dyspareunie, cancer de l'endomètre, trouble endométrial, glomérulite, hydronéphrose, cancer des ovaires, grossesse involontaire, douleur urétrale, urétrite, anomalie génito-urinaire, néoplasie génito-urinaire, hémorragie utérine

Comparaison entre les sexes et les races Dans l'ensemble, le tableau des effets indésirables de la prégabaline était semblable chez les hommes et les femmes. Les données sont toutefois insuffisantes pour appuyer tout énoncé concernant la répartition des effets indésirables selon la race. *Œdème périphérique* Au cours des études comparatives portant sur la douleur neuropathique, la fréquence d'œdème périphérique s'élevait à 10,4 % dans le groupe prégabaline contre 2,9 % dans le groupe placebo. Durant les essais cliniques, l'œdème périphérique, lié à la dose, était léger ou modéré dans la plupart des cas, et a rarement mené à l'abandon. On n'a pas établi de lien entre l'œdème périphérique et des complications cardiovasculaires telles l'hypertension et l'insuffisance cardiaque. On n'a pas observé de signe d'hémodilution ni d'altération des paramètres biologiques évocateur d'un dysfonctionnement organique sous-jacent (*voir la rubrique* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Œdème périphérique**). *Gain pondéral* Au cours des études comparatives portant sur la douleur neuropathique périphérique, le gain pondéral, défini par une hausse d'au moins 7 % du poids initial, a été plus fréquent chez les patients sous prégabaline (5,9 %) que dans le groupe placebo (1,6 %). En moyenne, ce gain s'est élevé à 1,5 kg dans le groupe prégabaline et à 0,2 kg dans le groupe placebo. Peu de patients (0,1 %) ont abandonné les études à cause du gain pondéral. Le gain de poids, qui était lié à la dose, n'a pas été associé à des variations cliniquement importantes de la tension artérielle ni à des effets indésirables de nature cardiovasculaire. On n'a observé aucun lien entre l'indice de masse corporelle initial et la fréquence de gain pondéral d'au moins 7 % enregistrée durant les essais comparatifs. D'après les résultats d'une étude comparative portant sur la fonction reproductrice de volontaires sains de sexe masculin, le gain pondéral d'au moins 7 % imputable à la prégabaline semblait réversible. Durant cette étude, aucun cas d'œdème périphérique n'a été signalé (*voir la rubrique* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gain pondéral**). **Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques** Au cours de tous les essais comparatifs, le taux de créatine kinase a dépassé 3 fois la limite supérieure de la normale chez 1,0 % des patients sous prégabaline et 0,5 % des sujets témoins. La hausse de ce taux n'était généralement pas associée à un dysfonctionnement rénal chez ces patients. La variation moyenne du taux allait de 9,6 à 26,3 U/L chez les patients traités et s'élevait à 4,8 U/L chez les sujets témoins (*voir la rubrique* **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**, ***Altération de la fonction rénale***). Patients atteints d'insuffisance rénale). Il n'est pas nécessaire de soumettre sytématiquement les patients traités par LYRICA (prégabaline) à une surveillance thérapeutique ni à des épreuves de laboratoire (*voir la rubrique* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). **Effets indésirables observés après la commercialisation du produit** Jusqu'à présent, l'expérience d'emploi de LYRICA acquise à l'échelle mondiale après sa commercialisation correspond à l'expérience acquise durant le programme d'essais cliniques. Les effets indésirables mentionnés le plus souvent dans des rapports de pharmacovigilance spontanés sont énumérés ci-après. On manque de données pour évaluer la fréquence de ces effets ou établir un lien de causalité. **Troubles oculaires :** diplopie, vision trouble, troubles visuels. On a également rapporté de rares cas de troubles de l'accommodation, d'œdème palpébral et de rougeur oculaire (*voir la rubrique* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction visuelle**). **Troubles digestifs :** diarrhée, sécheresse buccale, nausées, vomissements. **Troubles généraux et réaction au point d'administration :** fatigue, malaise, douleur. **Troubles nerveux :** ataxie, anomalie de la coordination, étourdissements, dysarthrie, céphalées, trouble de la mémoire, paresthésie, somnolence, troubles du langage, tremblements (*voir la rubrique* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Étourdissements et somnolence**) **Troubles mentaux :** confusion mentale, dépression, insomnie, trouble psychotique. On a rapporté de rares cas de troubles psychotiques durant l'emploi de la prégabaline. **Troubles rénaux et urinaires :** rétention urinaire. **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :** dyspnée. **Troubles cutanés et sous-cutanés :** prurit.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu Étant donné que la prégabaline est principalement excrétée sous forme inchangée dans l'urine, qu'elle subit une biotransformation négligeable chez l'être humain (moins de 2 % de la dose sont récupérés dans les urines sous forme de métabolites), qu'elle n'inhibe pas la biotransformation des médicaments in vitro et qu'elle ne se lie pas aux protéines plasmatiques, il est peu probable que LYRICA (prégabaline) soit mis en jeu dans des interactions pharmacocinétiques. *Pharmacocinétique* **Études in vitro :** Les résultats d'études in vitro portant sur la biotransformation du médicament ont révélé que la présence de prégabaline en concentrations généralement 10 fois supérieures à celles qui ont été observées au cours des essais de phases II et III n'entraîne pas l'inhibition des isoenzymes 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 du cytochrome P450 chez l'être humain. **Études in vivo :** Les données sur les interactions médicamenteuses qui figurent dans la présente section proviennent d'études menées chez des adultes en bonne santé, des patients épileptiques et des patients souffrant de douleurs chroniques. **Carbamazépine, acide valproïque, lamotrigine, phénytoïne, phénobarbital et topiramate** D'après les résultats d'études in vitro et in vivo, il est peu probable que LYRICA interagisse de manière notable avec d'autres médicaments. Plus précisément, on n'a observé aucune interaction significative sur le plan clinique entre la prégabaline et les anticonvulsivants suivants : carbamazépine, acide valproïque, lamotrigine, phénytoïne, phénobarbital et topiramate. Aucune interaction grave ne devrait survenir entre la prégabaline et les anticonvulsivants d'usage courant. **Tiagabine :** Les résultats d'une analyse pharmacocinétique démographique ont révélé que la tiagabine n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la clairance de la prégabaline chez les patients victimes de crises partielles. **Gabapentine :** Les paramètres pharmacocinétiques de la prégabaline et de la gabapentine ont fait l'objet d'une étude chez 12 sujets en bonne santé ayant simultanément reçu des doses uniques de 100 mg de prégabaline et de 300 mg de gabapentine, ainsi que chez 18 sujets sains ayant reçu des doses multiples et concomitantes de 200 mg de prégabaline et de 400 mg de gabapentine toutes les 8 heures. Or, l'administration conjointe d'une dose unique ou de multiples doses de prégabaline et de gabapentine n'a eu aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques de la gabapentine. La vitesse d'absorption de la prégabaline a toutefois diminué de 26 % (dose unique) et de 18 % (doses multiples) environ, comme en témoigne la réduction des concentrations maximales (C_{max}). Le degré d'absorption de la prégabaline n'a cependant pas été influencé par l'administration simultanée de gabapentine. **Contraceptifs oraux :** La prise concomitante de prégabaline (à raison de 200 mg, 3 f.p.j.) n'a pas eu d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques de la noréthindrone ni de l'éthinylestradiol (1 mg/35 µg, respectivement) à l'état d'équilibre chez des sujets

sains. **Lorazépam :** L'administration de doses multiples de prégabaline (300 mg, 2 f.p.j.) à des sujets sains n'a pas eu d'effet sur la vitesse ni sur le degré d'absorption d'une dose unique de lorazépam, et l'administration d'une dose unique de lorazépam (1 mg) n'a pas eu d'effet clinique significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de la prégabaline à l'état d'équilibre. **Oxycodone :** L'administration de doses multiples de prégabaline (300 mg, 2 f.p.j.) à des sujets sains n'a pas eu d'effet sur la vitesse ni sur le degré d'absorption d'une dose unique d'oxycodone, et l'administration d'une dose unique d'oxycodone (10 mg) n'a pas eu d'effet clinique significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de la prégabaline à l'état d'équilibre. **Éthanol :** L'administration de doses multiples de prégabaline (300 mg, 2 f.p.j.) à des sujets sains n'a pas eu d'effet sur la vitesse ni sur le degré d'absorption d'une dose unique d'éthanol, et l'administration d'une dose unique d'éthanol (0,7 g/kg) n'a pas eu d'effet clinique significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de la prégabaline à l'état d'équilibre. **Diurétiques, hypoglycémiants oraux et insuline :** Une analyse pharmacocinétique démographique menée chez des patients souffrant de douleurs chroniques a révélé que la prise concomitante de diurétiques, d'hypoglycémiants oraux et d'insuline n'a pas d'effet clinique significatif sur la clairance de la prégabaline. ***Pharmacodynamie*** L'administration de doses multiples de prégabaline par voie orale en association avec de l'oxycodone, du lorazépam ou de l'éthanol n'a pas eu d'effet cliniquement important sur la fonction respiratoire. La prégabaline semble intensifier les effets indésirables de l'oxycodone sur la fonction cognitive et la motricité globale. Elle pourrait potentialiser les effets de l'éthanol et du lorazépam. **Interactions médicament-aliment** La prise d'aliments avec la prégabaline entraîne une réduction de la vitesse d'absorption de ce médicament, qui se traduit par une diminution d'environ 25 à 30 % de la C_{max} et un allongement du délai d'obtention de la concentration maximale (T_{max}) portant ce délai à 3 heures environ. Cela dit, la prise concomitante de prégabaline et de nourriture n'a pas d'effet cliniquement pertinent sur la quantité totale de prégabaline absorbée. La prégabaline peut donc être prise avec ou sans aliments. **Interactions médicament-herbe médicinale** Il n'existe pas d'interaction connue entre LYRICA (prégabaline) et les herbes médicinales. **Effets du médicament observés au cours des épreuves de laboratoire** Il n'existe aucune interaction connue entre LYRICA (prégabaline) et les épreuves de laboratoire.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques *Altération de la fonction rénale* La prégabaline est éliminée de la grande circulation principalement par voie rénale sous forme inchangée. En présence d'antécédents d'insuffisance rénale notable, il faut réduire la dose en conséquence (*voir la rubrique* Réglage de la posologie suivant la fonction rénale, *ci-après*). Conformément à la pratique clinique courante, il est recommandé de mettre fin à l'emploi de LYRICA (prégabaline) en réduisant peu à peu la dose durant au moins 1 semaine (*voir la rubrique* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Arrêt subit ou rapide du traitement**). **Adultes : Douleur neuropathique secondaire à la neuropathie diabétique périphérique** La dose de départ recommandée de LYRICA s'établit à 150 mg/jour, fractionnée en 2 ou 3 prises (75 mg, 2 f.p.j., ou 50 mg, 3 f.p.j.), avec ou sans aliments, quand la clairance de la créatinine est d'au moins 60 mL/min. L'effet du traitement commence à se faire sentir dans un délai de 1 semaine. Selon la réponse et la tolérance du patient, on peut porter la dose à 300 mg/jour (150 mg, 2 f.p.j.) après la première semaine de traitement. En présence de douleurs intenses et tenaces, si le patient tolère bien la dose quotidienne de 300 mg, on peut augmenter la dose jusqu'à concurrence de 600 mg/jour (300 mg, 2 f.p.j.). Cependant, la dose de 600 mg/jour ne s'est pas révélée significativement plus efficace durant les essais cliniques, tandis que les fréquences d'effets indésirables et d'abandons ont augmenté de façon marquée chez les patients qui recevaient une telle dose. **Douleur neuropathique secondaire aux névralgies post-zostériennes** La dose de départ recommandée de LYRICA s'établit à 150 mg/jour, fractionnée en 2 ou 3 prises (75 mg, 2 f.p.j., ou 50 mg, 3 f.p.j.), avec ou sans aliments, quand la clairance de la créatinine est d'au moins 60 mL/min. L'effet du traitement commence à se faire sentir dans un délai de 1 semaine. Selon la réponse et la tolérance du patient, on peut porter la dose à 300 mg/jour (150 mg, 2 f.p.j.) après la première semaine de traitement. En présence de douleurs intenses et tenaces, si le patient tolère bien la dose quotidienne de 300 mg, on peut augmenter la dose jusqu'à concurrence de 600 mg/jour (300 mg, 2 f.p.j.). Cependant, la dose de 600 mg/jour ne s'est pas révélée significativement plus efficace durant les essais cliniques, tandis que les fréquences d'effets indésirables et d'abandons ont augmenté de façon marquée chez les patients qui recevaient une telle dose. **Réglage de la posologie suivant la fonction rénale** LYRICA est excrété principalement par voie rénale. Il faut donc modifier la dose en présence d'un ralentissement de la fonction rénale. La clairance de la prégabaline est directement proportionnelle à la clairance de la créatinine. Par conséquent, le réglage de la dose doit se fonder sur la clairance de la créatinine (CL_{Cr}), comme on l'indique au tableau 7. Pour utiliser ce tableau, il faut connaître à peu de chose près la CL_{Cr} du patient, en mL/min. On peut l'estimer à partir de la créatinine sérique (mg/dL) au moyen de l'équation de Cockcroft et Gault :

$$CL_{Cr} = \frac{[140 - \text{âge (ans)}] \times \text{poids (kg)}}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/dL)}} \quad (\times 0{,}85 \text{ pour les femmes})$$

L'hémodialyse élimine efficacement la prégabaline du plasma, puisqu'une séance de 4 heures abaisse les concentrations plasmatiques de quelque 50 %. Chez les patients dialysés, il convient de régler la dose quotidienne de prégabaline d'après la fonction rénale. Il faut, de plus, administrer une dose supplémentaire immédiatement après chaque séance d'hémodialyse de 4 heures (*voir le* tableau 7).

Tableau 7. Réglage de la dose de prégabaline fondé sur la fonction rénale

Clairance de la créatinine (CL_{Cr}) (mL/min)	Dose quotidienne totale de prégabaline (mg/jour)[a]			Fréquence d'administration
≥ 60	150	300	600	2 ou 3 f.p.j.
de 30 à 60	75	150	300	2 ou 3 f.p.j.
de 15 à 30	de 25 à 50	75	150	1 ou 2 f.p.j.
< 15	25	de 25 à 50	75	1 f.p.j.
Dose supplémentaire consécutive à l'hémodialyse (mg)[b]				
Patients recevant 25 mg, 1 f.p.j. : dose supplémentaire de 25 ou 50 mg Patients recevant 25 ou 50 mg, 1 f.p.j. : dose supplémentaire de 50 ou 75 mg Patients recevant 75 mg, 1 f.p.j. : dose supplémentaire de 100 ou 150 mg				

a Il faut diviser la dose quotidienne totale (mg/jour) par la fréquence d'administration pour obtenir la dose par prise.
b Administration de la dose supplémentaire en une seule prise

Personnes âgées (> 65 ans) : La clairance orale de la prégabaline tendait à diminuer avec l'âge. Cette diminution cadre avec la réduction, elle aussi liée à l'âge, de la clairance de la créatinine. Il peut être nécessaire de réduire la dose de prégabaline chez les patients dont la fonction rénale est altérée en raison de l'âge. ***Enfants (< 18 ans) :*** L'innocuité et l'efficacité de la prégabaline n'ayant pas été établies chez les enfants (de moins de 18 ans), l'emploi de cet agent est déconseillé chez ces patients. **Administration** LYRICA (prégabaline) doit être pris par voie orale, avec ou sans aliments (*voir la rubrique* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

SURDOSAGE

Signes, symptômes et données de laboratoire propres au surdosage aigu chez l'être humain La plus forte dose employée dans le cadre du programme de développement clinique de la prégabaline s'établissait à 15 000 mg et a été administrée à 1 patient. Les effets indésirables éprouvés par les patients ayant reçu une surdose ne différaient pas, sur le plan clinique, de ceux qu'ont présentés les patients traités aux doses de prégabaline recommandées. **Traitement ou prise en charge des cas de surdosage** Il n'existe pas d'antidote spécifique de la prégabaline. Le cas échéant, on peut tenter d'éliminer le médicament non absorbé par vomissement provoqué ou lavage gastrique, en prenant les mesures habituelles pour assurer la perméabilité des voies aériennes. Les soins de soutien généraux sont indiqués, y compris la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état du patient. On doit communiquer avec un centre antipoison accrédité pour obtenir l'information la plus récente concernant la prise en charge des cas de surdosage de prégabaline. **Hémodialyse** Telle qu'elle est normalement pratiquée, l'hémodialyse permet d'éliminer une quantité considérable de prégabaline (environ 50 % en 4 heures) et doit, de ce fait, être envisagée en cas de surdosage. Même si elle n'a pas été pratiquée dans les quelques cas connus de surdosage, l'hémodialyse peut être justifiée selon l'état du patient ainsi qu'en cas d'insuffisance rénale importante.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action ***Pharmacodynamie*** LYRICA (prégabaline) se lie avec une grande affinité à la protéine alpha$_2$-delta (sous-unité des canaux calciques) dans les tissus cérébraux, et exerce une activité analgésique, antiépileptique et anxiolytique. Son nom chimique est : acide (*S*)-3-(aminométhyl)-5-méthylhexanoïque. Bien que le mode d'action de la prégabaline demeure inconnu, les résultats obtenus chez des souris génétiquement modifiées avec des composés de structure apparentée indiquent que l'action analgésique, antiépileptique et anxiolytique de la prégabaline dans les modèles animaux tient à l'affinité sélective de cet agent pour la protéine alpha$_2$-delta. In vitro, la prégabaline freine la libération de plusieurs neurotransmetteurs, ce qui laisse croire à un effet modulateur sur le fonctionnement des canaux calciques. La prégabaline n'imite pas le GABA à la hauteur des récepteurs $GABA_A$ et $GABA_B$, pas plus qu'elle n'intensifie la réponse des récepteurs $GABA_A$ comme le font les benzodiazépines et les barbituriques. Contrairement aux bloqueurs des canaux calciques vasculaires, la prégabaline n'a aucun effet sur la tension artérielle ni sur la fonction cardiaque. Les résultats de diverses études in vitro et in vivo ont permis de distinguer la prégabaline des inhibiteurs du captage du GABA et des inhibiteurs de la GABA transaminase. En outre, la prégabaline ne bloque pas les canaux sodiques, n'exerce aucun effet sur les récepteurs morphiniques, ne perturbe pas l'activité enzymatique de la cyclo-oxygénase, n'est pas un agoniste de la sérotonine ni un antagoniste de la dopamine, et n'inhibe pas le recaptage de la dopamine, de la sérotonine ni de la noradrénaline. La prégabaline atténue les comportements révélateurs de douleur dans des modèles animaux de neuropathie diabétique, de lésion nerveuse périphérique ou d'agression chimiothérapeutique, ainsi que dans un modèle de douleur ostéomusculaire. L'administration intrathécale de prégabaline prévient et freine les comportements révélateurs de douleur que causent les agents administrés par voie médullaire. On pourrait donc croire que la prégabaline agit directement sur les tissus de la moelle épinière ou du cerveau. **Pharmacocinétique** Tous les effets pharmacologiques observés après l'administration de prégabaline sont le fruit de l'activité de la molécule mère; la prégabaline n'est pas métabolisée de façon appréciable chez l'être humain. Le tableau 8 expose les concentrations plasmatiques moyennes à l'état d'équilibre de prégabaline en fonction du temps après l'administration de 75, 300 et 600 mg/jour en doses également fractionnées toutes les 8 heures (3 f.p.j.), et de 600 mg/jour en doses également fractionnées toutes les 12 heures (2 f.p.j.). La pharmacocinétique de la prégabaline est linéaire dans tout l'intervalle posologique quotidien recommandé. Les paramètres pharmacocinétiques de la prégabaline varient peu d'un sujet à un autre (< 20 %).

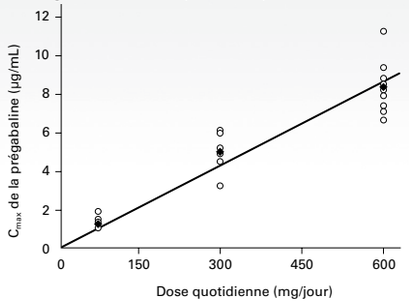
Tableau 8. Paramètres pharmacocinétiques moyens de la prégabaline (% c.v.[a]) à l'état d'équilibre chez des volontaires sains

Dose (mg)	Schéma	Dose quotid. (mg/jour)	n	C_{max} (µg/mL)	T_{max} (h)	C_{min} (µg/mL)	$ASC_{(0-t)}$ (µg•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	$C_{L/F}$ (mL/min)
25	3 f.p.j.[b]	75	8	1,39	0,9	0,45	6,7	5,9	64,1
				-19,5	-34,2	-25	-18,3	-17,3	-16,1
100	3 f.p.j.	300	6	5,03	0,8	1,94	25,2	6,3	68,9
				-21,3	-31	-33,6	-23	-19,6	-20,9
200	3 f.p.j.	600	11	8,52	0,9	3,28	41,7	6,3	81
				-14,8	-22,2	-29,2	-12,8	-13,6	-11,7
300	2 f.p.j.[c]	600	8	9,07	1,4	2,6	59	6,7	85,1
				-10,5	-57,1	-15,5	-6,4	-16,2	-6,4

C_{max} : Concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre
T_{max} : Délai d'obtention de la concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre
C_{min} : Concentration plasmatique minimale à l'état d'équilibre
$ASC_{(0-t)}$: Aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps écoulé entre 2 prises à l'état d'équilibre
$t_{1/2}$: Demi-vie d'élimination
$C_{L/F}$: Clairance orale
a : Pourcentage de coefficient de variation
b : Dose quotidienne totale administrée en doses également fractionnées toutes les 8 heures
c : Dose quotidienne totale administrée en doses également fractionnées toutes les 12 heures

Absorption : La prégabaline est rapidement absorbée lorsqu'elle est prise à jeun, puisque les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes moins de 1,5 h après l'administration d'une dose unique et de doses multiples. La biodisponibilité orale de la prégabaline est d'au moins 90 % et est indépendante de la dose. La C_{max} (figure 1) et l'ASC augmentent proportionnellement après l'administration d'une dose unique et de doses multiples. L'état d'équilibre est atteint de 24 à 48 heures après l'administration répétée. On peut prévoir la pharmacocinétique des doses multiples à la lumière des données relatives à une dose unique.

Figure 1. C_{max} individuelle et moyenne de la prégabaline à l'état d'équilibre après l'administration de 75, 300 et 600 mg/jour en 3 doses également fractionnées (toutes les 8 h) à des volontaires sains[a]



a La ligne continue correspond à une droite de régression indiquant les valeurs individuelles (○) et moyennes (◆).

Distribution : Au cours des études précliniques, la prégabaline a facilement traversé la barrière hémato-encéphalique chez la souris, le rat et le singe. La prégabaline est un substrat du système chargé du transport des acides aminés de série L à travers la barrière hémato-encéphalique. Il a été établi que la prégabaline traverse la barrière placentaire et passe dans le lait des rates en lactation. Chez l'être humain, le volume apparent de distribution de la prégabaline après son administration orale est d'environ 0,5 L/kg. La prégabaline ne se lie pas aux protéines plasmatiques. Aux doses cliniquement efficaces de 150 et 600 mg/jour, les concentrations plasmatiques moyennes de prégabaline à l'état d'équilibre s'établissaient respectivement à environ 1,5 et 6,0 µg/mL. **Biotransformation :** La prégabaline subit une biotransformation négligeable chez l'être humain. Après l'administration d'une dose radiomarquée, 98 % environ de la substance radioactive récupérée dans l'urine étaient de la prégabaline sous forme inchangée. Le dérivé N-méthylé de la prégabaline, principal métabolite récupéré dans l'urine, représentait 0,9 % de la dose. Dans le cadre des études précliniques menées sur la souris, le rat, le lapin et le singe, il n'y a pas eu racémisation de l'énantiomère S en énantiomère R. **Excrétion :** La prégabaline est éliminée de la circulation générale principalement par voie rénale sous forme inchangée. Sa demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) est de 6,3 h en moyenne. L'élimination de la prégabaline est proportionnelle à la clairance de la créatinine. La clairance de la prégabaline est réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale (*voir la rubrique* **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**). **Populations particulières et états pathologiques** La prégabaline subit une biotransformation négligeable, ne se lie pas aux protéines plasmatiques et est éliminée principalement sous forme inchangée par les reins. On ne s'attend pas à ce que les paramètres pharmacocinétiques de la prégabaline varient de manière cliniquement significative suivant la race et le sexe du patient, et on n'a observé aucune différence en ce sens. **Enfants :** Les paramètres pharmacocinétiques de la prégabaline n'ont pas fait l'objet d'étude chez l'enfant. **Personnes âgées :** La clairance orale de la prégabaline tendait à diminuer avec l'âge. Cette diminution cadre avec la réduction, elle aussi liée à l'âge, de la clairance de la créatinine. Il peut être nécessaire de réduire la dose de prégabaline chez les patients dont la fonction rénale est altérée en raison de l'âge (*voir les rubriques* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** *et* **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**). **Sexe :** Selon une analyse pharmacocinétique démographique des données tirées du programme d'études cliniques de phases II et III, le lien entre la dose quotidienne de prégabaline et l'exposition au médicament est similaire chez les hommes et les femmes, pour peu que le réglage posologique tienne compte des écarts liés au sexe dans la clairance de la créatinine. **Race :** Selon une analyse pharmacocinétique démographique des données tirées du programme d'études cliniques de phases II et III, le lien entre la dose quotidienne de prégabaline et l'exposition au médicament est similaire chez les Blancs, les Noirs et les Hispaniques. **Insuffisance rénale :** Comme les reins constituent la principale voie d'élimination de la prégabaline, une réduction de la dose s'impose chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal. L'hémodialyse élimine efficacement la prégabaline du plasma, puisqu'une séance de 4 heures abaisse les concentrations plasmatiques de quelque 50 %. La dose doit donc être modifiée chez les patients dialysés (*voir la rubrique* **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à une température de 15 à 30 °C.

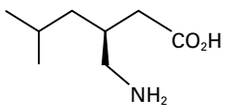
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque capsule de LYRICA (prégabaline) contient 25, 50, 75, 150 ou 300 mg de prégabaline, du lactose monohydraté, de l'amidon de maïs et du talc. La tunique des capsules se compose de gélatine et de dioxyde de titane. La tunique des capsules orange contient de plus de l'oxyde ferrique, alors que celle des capsules blanches renferme du laurylsulfate de sodium et du dioxyde de silice colloïdal. Ce dernier constituant est un auxiliaire de fabrication, qui peut être absent du produit. Chaque capsule est marquée à l'encre noire, laquelle contient de la gomme laque, de l'oxyde ferrosoferrique, du propylèneglycol, de l'hydroxyde de potassium et de l'eau. Les capsules sont offertes en flacons en polyéthylène haute densité contenant 60 capsules, ainsi qu'en plaquettes alvéolées composées d'aluminium et de PVC.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : prégabaline
Nom chimique : acide (*S*)-3-(aminométhyl)-5-méthylhexanoïque
Formule moléculaire : $C_8H_{17}NO_2$
Masse moléculaire : 159,23
Formule développée :



Propriétés physicochimiques : La prégabaline est un solide cristallin blanc. Elle est soluble dans l'eau ainsi que dans les solutions aqueuses basiques et acides.

Monographie fournie sur demande.

Dernière révision : 3 juin 2005

Références : 1. Monographie de LYRICA, Pfizer Canada Inc., juin 2005. **2.** Freynhagen R *et al.* Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 2005; 115:254-63. **3.** Données internes, Pfizer Canada Inc., étude 1008-96. **4.** van Seventer R *et al.* Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: a 13-week, randomized trial. *Clin Med Res Opin* 2006; 22(2):375-84.

Vers un monde en meilleure santé[MC]

© 2008
Pfizer Canada Inc.
Kirkland (Québec)
H9J 2M5
[MC] Pfizer Inc, utilisée sous licence
LYRICA[MD], C.P. Pharmaceuticals International C.V. / Pfizer Canada Inc., licencié

CCPP
Membre
R&D

PZytram XL®

Comprimés de chlorydrate de tramadol à libération contrôlée – 150, 200, 300 et 400 mg

Résumé posologique

Critères de sélection des patients

CLASSE THÉRAPEUTIQUE : analgésique opiacé

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE : Adultes : Zytram XL® (comprimés de chlorhydrate de tramadol à libération contrôlée) est indiqué pour la prise en charge de la douleur d'intensité moyenne chez les adultes qui ont besoin d'un traitement pendant plusieurs jours ou plus.

Zytram XL® ne devrait pas être utilisé pour la douleur mineure que l'on peut maîtriser avec les analgésiques offerts en vente libre.

Zytram XL® devrait être administré avec une plus grande précaution chez les patients de plus de 75 ans, en raison du potentiel plus élevé d'effets indésirables dans cette population (voir les **sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Enfants (âge < 18 ans). Les personnes en santé âgées de 65 à 75 ans ont des concentrations plasmatiques de tramadol et des demi-vies d'élimination comparables à celles qui sont observées chez des personnes en santé de moins de 65 ans.

Personnes âgées (âge > 65 ans) L'innocuité et l'efficacité de **Zytram XL®** n'ont pas été étudiées dans la population pédiatrique. C'est pourquoi l'utilisation des comprimés **Zytram XL®** n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS :

Zytram XL® est contre-indiqué :

- chez les patients hypersensibles au tramadol, aux opiacés ou à tout ingrédient de la formulation ;
- dans le cas d'une intoxication aiguë avec l'alcool, les hypnotiques, les analgésiques à action centrale, les opiacés ou les psychotropes ;
- en concomitance avec des inhibiteurs de la MAO (ou moins de 14 jours après un tel traitement) ;
- avec plusieurs insuffisances rénales ou hépatiques (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min et/ou Child-Pugh Classe C).

Voir la section **FORMES POSOLOGIQUES**, **COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie du produit pour connaître la liste complète des ingrédients non médicinaux ; dans toute situation où les opiacés sont contre-indiqués, notamment l'intoxication aiguë avec l'alcool, les hypnotiques, les analgésiques à action centrale, les opiacés ou les psychotropes. Le tramadol peut aggraver le système nerveux central et la dépression respiratoire chez ces patients ; les inhibiteurs de la MAO en concomitance (ou moins de 14 jours après un tel traitement ; plusieurs insuffisances rénales ou hépatiques (clairance de la créatinine inférieure à 30mL/min et/ou Child-Pugh Classe C).

Innocuité

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Zytram XL® est destiné à l'usage oral seulement. Zytram XL®(comprimés de chlorhydrate de tramadol à libération contrôlée) doit être avalé entier et ne doit être ni brisé, ni mâché, ni écrasé, car cela peut entraîner une libération rapide de tramadol et l'absorption d'une dose potentiellement mortelle de tramadol.

Risque de crises convulsives : Des crises convulsives ont été rapportées chez des sujets recevant du tramadol à des doses comprises dans l'intervalle recommandé. Les cas signalés spontanément dans le cadre de la pharmacovigilance indiquent que le risque de crises convulsives est accru lorsque les doses de tramadol dépassent la gamme posologique recommandée. La coadministration de tramadol accroît le risque de crises convulsives chez les patients qui prennent les médicaments suivants : inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS antidépresseurs ou anorexigènes) ; antidépresseurs tricycliques (ATC) et autres composés tricycliques (p. ex. cyclobenzaprine, prométhazine, etc.) ; opiacés. Le tramadol peut augmenter le risque de crises convulsives s'il est pris conjointement avec les médicaments suivants : inhibiteurs de la MAO (voir **CONTRE-INDICATIONS**) ; neuroleptiques ; autres médicaments qui abaissent le seuil convulsif. Le risque de convulsions peut aussi augmenter chez les personnes atteintes d'épilepsie ou ayant des antécédents de crises convulsives ou en présence d'un risque connu de crises convulsives (traumatisme crânien, troubles métaboliques, sevrage d'alcool et de drogues, infections du SNC). L'administration de naloxone en cas de surdosage de tramadol peut accroître le risque de convulsions. **Réactions anaphylactoïdes :** Des réactions anaphylactoïdes graves mais rarement fatales ont été signalées chez des patients qui étaient traités par le tramadol. Ces réactions peu fréquentes ont tendance à survenir après la première dose. On a également relevé d'autres réactions allergiques, à savoir prurit, urticaire, bronchospasme et angio-œdème. Les patients qui ont des antécédents de réactions anaphylactoïdes à la codéine ou à d'autres opiacés peuvent courir un risque accru et ne doivent donc pas prendre de tramadol (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Abus, toxicomanie et dépendance : Le tramadol comporte un risque de dépendance psychique et physique de type morphinique (μ-opiacé). Ce produit a été associé à un état de manque, à des conduites toxicophiles et à l'accoutumance. Des cas d'abus et de dépendance au tramadol ont été signalés. Les comprimés **Zytram XL®** ne doivent pas être utilisés chez les patients opiodépendants. Le tramadol peut faire réapparaître la dépendance physique chez une personne qui a déjà été dépendante ou qui a utilisé régulièrement d'autres opiacés. Le traitement par **Zytram XL®** est déconseillé aux patients qui ont tendance à abuser des drogues ou qui ont des antécédents de toxicomanie ou qui font un usage chronique d'opiacés. Une évaluation appropriée du patient, des pratiques de prescription adéquates, une réévaluation périodique du traitement, ainsi qu'une exécution des ordonnances et une conservation appropriées sont des mesures qui aident à limiter l'abus des opiacés. Une stratégie de gestion des risques a été établie afin de soutenir l'utilisation efficace et sans danger de **Zytram XL®**. Les composantes considérées comme essentielles à cette stratégie de gestion des risques sont les suivantes :

a) engagement à ne pas souligner ou mettre en valeur la classification de **Zytram XL®** (c.-à-d., absence d'inscription dans une annexe de la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances* [LRCDAS]) dans son matériel publicitaire et promotionnel ; **b)** ajout d'un énoncé approuvé par le CCPP suivant le principe du juste équilibre dans tout le matériel publicitaire et promotionnel de **Zytram XL®** ; **c)** communication périodique des rapports d'évolution du programme de surveillance de l'abus de médicaments pour **Zytram XL®** à la Direction des produits thérapeutiques (DPT), à la Direction des produits de santé commercialisés (DPSC) et à la Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs (DGSESC) ; **d)** assurance que les activités de formation en soins de santé sur la prise en charge de la douleur avec **Zytram XL®** comprennent des renseignements équilibrés, fondés sur des données probantes et courantes. Engagement à prendre les mesures raisonnables pour informer les professionnels de la santé qu'il existe de l'information pour le patient approuvée par Santé Canada sur les bienfaits et les risques, et s'assurer que cette information est facilement accessible de sources électroniques et/ou sur copies papier ; **e)** réévaluation de la réussite de la stratégie de gestion des risques deux ans après le lancement du produit. **Zytram XL®** est destiné à l'usage oral seulement. On pourrait user abusivement de **Zytram XL®** en brisant, écrasant, mâchant, reniflant ou injectant le produit dissous. Ces pratiques entraîneront la libération non contrôlée de l'opiacé et posent un risque important à l'abuseur pouvant entraîner une surdose et la mort. Ce risque augmente avec l'abus concomitant d'alcool et autres substances. Avec l'abus parentéral, les excipients du comprimé peuvent laisser présager une nécrose tissulaire locale, une infection, des granulomes pulmonaires, ainsi qu'un risque accru d'endocardite et de lésion valvulaire cardiaque. On ne doit pas utiliser **Zytram XL®** chez les patients opiodépendants puisqu'il ne peut pas supprimer les symptômes de sevrage de la morphine, même si c'est un agoniste opiacé. L'abus et la toxicomanie sont séparés et distincts de la dépendance physique et de la tolérance. De plus, l'abus d'opiacés peut survenir en l'absence de véritable toxicomanie et se caractérise par l'utilisation abusive à des fins non médicales, souvent en association avec d'autres substances psychoactives. La tolérance ainsi que la dépendance physique et psychologique peuvent se manifester à la suite de l'administration répétée d'opiacés, et ne sont pas en elles-mêmes une preuve d'un trouble de toxicomanie ou d'abus. Les préoccupations concernant l'abus, la toxicomanie et le détournement ne devraient pas être un frein à la prise en charge appropriée de la douleur. Le développement de la toxicomanie aux analgésiques opiacés chez des patients en douleur pris en charge de façon appropriée a été rarement signalé. Toutefois, il n'y a pas de données disponibles pour établir la véritable incidence de la toxicomanie chez les patients souffrant de douleur chronique. Une tenue soignée des dossiers de renseignements d'ordonnance, y compris la quantité, la fréquence et les demandes de renouvellement est fortement recommandée.

Symptômes de sevrage : Le retrait brutal du tramadol peut donner lieu à des symptômes de sevrage tels que : anxiété, transpiration, insomnie, raideurs, douleur, nausées, tremblements, diarrhée, symptômes des voies respiratoires supérieures, piloérection et rarement, hallucinations. D'autres symptômes ont été notés plus rarement après l'arrêt du tramadol : attaques de panique, anxiété sévère et paresthésies. Les patients sous traitement prolongé devraient être sevrés graduellement du médicament s'il n'est plus requis pour maîtriser la douleur. L'expérience clinique suggère qu'il est possible de pallier les symptômes de sevrage en réinstaurant le traitement par tramadol que l'on arrêtera graduellement en réduisant les doses et en instituant un traitement symptomatique. **Risque de surdose :** Les conséquences potentielles graves d'une surdose de **Zytram XL®** sont la dépression du système nerveux central, la dépression respiratoire et la mort. En traitant une surdose, on devrait donner une attention primaire au maintien d'une ventilation suffisante ainsi qu'un traitement de soutien général (voir **SURDOSE**). Ne pas prescrire **Zytram XL®** aux patients suicidaires ou prédisposés à la toxicomanie. On ne devrait pas prendre **Zytram XL®** en doses plus élevées que celles qui sont recommandées par le médecin. La prescription judicieuse du tramadol est essentielle à l'utilisation sécuritaire de ce médicament. Avec les patients qui sont déprimés ou suicidaires, on devrait songer à l'utilisation d'analgésiques non narcotiques. On devrait mettre les patients en garde à propos de l'utilisation concomitante des produits de tramadol et de l'alcool en raison des effets additifs potentiellement graves sur le SNC de ces agents. En raison de ses effets dépresseurs ajoutés, le tramadol devrait être prescrit avec prudence pour les patients dont l'état de santé exige l'administration concomitante de sédatifs, de tranquillisants, de relaxants musculaires, d'antidépresseurs, ou d'autres dépresseurs du SNC. On devrait aviser les patients des effets dépresseurs additifs de ces associations. **Pression intracrânienne accrue ou traumatisme crânien : Zytram XL®** doit être utilisé avec précaution chez les patients qui ont une pression intracrânienne élevée ou qui ont subi un traumatisme crânien, car les effets dépresseurs respiratoires de l'agonisme du récepteur des opiacés, rétention de dioxyde de carbone et hausse secondaire de la pression du liquide céphalo-rachidien, peuvent être considérablement amplifiés chez ces patients. En outre, les altérations pupillaires (myosis) causées par le tramadol peuvent masquer l'existence, l'étendue ou l'évolution de la pathologie intracrânienne. Les cliniciens doivent également être à l'affût de toute réaction indésirable lorsqu'ils évaluent l'altération de l'état mental chez ces patients s'ils prennent du tramadol (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Dépression respiratoire**). **Dépression respiratoire : Zytram XL®** doit être administré avec prudence chez les patients qui courent un risque de dépression respiratoire. Dans de tels cas, on envisagera l'emploi d'analgésiques non opiacés. Lorsque des doses importantes de tramadol sont administrées conjointement à des anesthésiques ou de l'alcool, une dépression respiratoire peut en résulter. Une dépression respiratoire doit être traitée comme un surdosage. Si l'administration de naloxone s'avère nécessaire, la prudence est de rigueur, car la naloxone peut déclencher des crises convulsives (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Risque de crises convulsives et SURDOSE**). **Interaction avec les dépresseurs du système nerveux central (SNC) : Zytram XL®** doit être utilisé avec précaution et à posologie réduite chez les patients qui prennent des dépresseurs du SNC tels qu'alcool, opiacés, anesthésiques, phénothiazines, tranquillisants ou hypnotiques sédatifs. Le tramadol accroît le risque de dépression du SNC et de dépression respiratoire chez ces patients. On peut s'attendre à des effets additifs lorsque **Zytram XL®** est utilisé conjointement avec de l'alcool, d'autres opiacés, ou des drogues illicites qui causent une dépression du système nerveux central. **Études de dissolution in vitro de l'interaction avec l'alcool :** Des concentrations accrues d'alcool dans le médium de

dissolution ont entraîné une légère diminution du taux de libération du tramadol des comprimés **Zytram XL®**. La signification clinique de la légère diminution du taux de dissolution est inconnue. **Utilisation chez les patients ambulatoires : Zytram XL®** peut altérer les capacités mentales ou physiques requises pour exécuter des tâches potentiellement dangereuses, comme la conduite automobile et la manipulation de machines. Le patient prenant ce médicament devrait être averti en conséquence. **Utilisation avec des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (ISRS) :** Utiliser **Zytram XL®** avec prudence chez les patients prenant des ISRS. L'utilisation concomitante de **Zytram XL®** avec des ISRS peut accroître le risque d'événements indésirables, y compris crises convulsives et syndrome sérotoninergique. **Affections abdominales aiguës :** Comme cela peut survenir avec d'autres analgésiques, l'administration de **Zytram XL®** peut compliquer l'évaluation clinique des sujets présentant une affection abdominale aiguë. **Utilisation en présence de narcomanie et d'alcoolisme : Zytram XL®** est un opiacé sans utilisation approuvée dans la prise en charge des troubles de toxicomanie. Son utilisation approuvée chez les personnes aux prises avec une dépendance aux drogues ou à l'alcool, soit active ou en rémission, est pour la prise en charge de la douleur chronique nécessitant une analgésie opiacée. **Carcinogenèse et mutagenèse :** Voir les données animales dans la section Toxicologie. **Populations particulières – Insuffisance rénale : Zytram XL®** est contre-indiqué dans l'insuffisance rénale grave. La demi-vie d'élimination du tramadol et de son métabolite actif peut être prolongée chez les insuffisants rénaux. **Insuffisance hépatique / biliaire / pancréatique : Zytram XL®** est contre-indiqué en présence d'insuffisance hépatique grave. La demi-vie d'élimination du tramadol et de son métabolite actif peut être prolongée chez les insuffisants hépatiques. **Grossesse :** L'innocuité du tramadol dans la grossesse n'a pas été établie. Ainsi, **Zytram XL®** ne devrait être utilisé durant la grossesse, avant ou durant le travail, que si, selon l'avis du médecin, les bienfaits escomptés l'emportent sur le risque possible pour le fœtus. Il a été démontré que le tramadol traverse le placenta. Le rapport moyen entre la concentration sérique de tramadol dans les veines ombilicales et les veines de la mère était de 0,83 chez 40 femmes qui ont reçu le tramadol durant le travail. L'emploi prolongé durant la grossesse peut engendrer une dépendance physique et des symptômes de sevrage post-partum chez le nouveau-né. Des cas de crises convulsives néonatales, de syndrome de sevrage néonatal, de mort fœtale et de mortinatalité ont été signalés en post-commercialisation avec des produits à base de chlorhydrate de tramadol à libération immédiate. On ignore l'effet du tramadol, s'il en est, sur la croissance, le développement et la maturation fonctionnelle de l'enfant. **Allaitement :** Le tramadol et ses métabolites se retrouvent en petites quantités dans le lait maternel. Comme son innocuité chez les nourrissons et les nouveau-nés n'a pas été étudiée, le tramadol n'est pas recommandé comme prémédication pour une chirurgie obstétricale ni pour l'analgésie suivant l'accouchement ou en tout temps durant l'allaitement. **Enfants (âge < 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de **Zytram XL®** n'ont pas été étudiées chez la population pédiatrique. Par conséquent, l'emploi des comprimés **Zytram XL®** n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans. **Personnes âgées (âge > 65 ans) :** En général, la dose doit être choisie avec soin, vu la fréquence accrue de dysfonctionnement hépatique, rénale ou cardiaque, de maladies concomitantes et de polypharmacie parmi la population gériatrique. La demi-vie d'élimination du tramadol peut être prolongée chez les patients de plus de 75 ans, ce qui augmente le potentiel d'événements indésirables. **Surveillance et tests de laboratoire :** Sans objet.

EFFETS INDÉSIRABLES : Les effets indésirables les plus communs avec **Zytram XL®** sont les suivants : constipation, étourdissement, mal de tête, nausées, somnolence et vomissements. Ce sont des effets secondaires communs associés à d'autres médicaments ayant une activité opiacée agoniste. Un ajustement posologique plus lent, selon un calendrier de 7 jours plutôt que 2, peut être une façon efficace de réduire les effets indésirables.

Aperçu des effets indésirables : Le programme de développement de précommercialisation pour **Zytram XL®** (comprimés de chlorhydrate de tramadol à libération contrôlée) comprenait l'exposition à un total de 1 213 participants dans 7 essais cliniques randomisés, à double insu (n = 1 028) et un essai de 6 mois en mode ouvert (n = 185). Un résumé des événements indésirables survenant à une incidence de 1 % ou plus apparaît au **Tableau 1**, qui comprend tous les événements, qu'ils soient considérés ou non par le chercheur clinique comme liés au médicament à l'étude. **Effets indésirables dans les 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.* Les fréquences déclarées des événements indésirables représentent la proportion de personnes qui ont éprouvé, au moins une fois, un événement indésirable lié au traitement du type inscrit. Un événement a été considéré comme lié au traitement s'il survenait pour la première fois, ou s'il s'aggravait lors du traitement après l'évaluation initiale.

Tableau 1 – Rapport d'événements indésirables au cours des essais cliniques sur Zytram XL® (≥ 1 %)

	Nombre de patients	% des patients n = 1 213
Organisme entier		
Céphalées	132	10,9
Asthénie	93	7,7
Transpiration	69	5,7
Douleur	26	2,1
Système nerveux central		
Étourdissements	214	17,6
Somnolence	191	15,7
Dépression	12	1,0
Insomnie	24	2,0
Tremblement	13	1,1
Vasodilatation	24	2,0

Tableau 1 – Rapport d'événements indésirables au cours des essais cliniques sur Zytram XL® (≥ 1 %)

	Nombre de patients	% des patients n = 1 213
Appareil digestif		
Constipation	274	22,6
Nausées	357	29,4
Vomissements	135	11,1
Diarrhée	54	4,5
Douleur abdominale	30	2,5
Anorexie	42	3,5
Sécheresse de la bouche	61	5,0
Dyspepsie	49	4,0
Flatulence	15	1,2
Appareil respiratoire		
Toux accrue	11	1,0
Pharyngite	17	1,4
Peau et annexes		
Prurit	27	2,2

Effets indésirables moins communs dans les essais cliniques : (< 1 %) (voir **Effets indésirables**).

Résultats hématologiques et de chimie clinique anormaux. Autres expériences indésirables déjà signalées au cours d'essais cliniques ou rapports de post-commercialisation avec le chlorhydrate de tramadol (voir **Effets indésirables**).

ABUS DU MÉDICAMENT, TOXICOMANIE ET DÉPENDANCE : Le tramadol peut induire une dépendance psychique et physique du type morphinique (μ-opiacé) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Abus**, **toxicomanie et dépendance**). La dépendance et l'abus, y compris les comportements toxicophiles et les démarches illicites pour obtenir le médicament ne sont pas limités aux patients qui ont des antécédents de dépendance aux opiacés. On a observé que le risque chez les patients qui abusent des drogues est plus élevé. Le tramadol est associé à un état de manque et au développement de la tolérance. Une stratégie de gestion des risques a été établie afin de soutenir l'utilisation efficace et sans danger de **Zytram XL®**. Les composantes considérées comme essentielles à cette stratégie de gestion des risques sont les suivantes : **a)** engagement à ne pas souligner ou mettre en valeur la classification de **Zytram XL®** (c.-à-d. absence d'inscription dans une annexe de la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances* [LRCDAS]) dans son matériel publicitaire et promotionnel ; **b)** ajout d'un énoncé approuvé par le CCPP suivant le principe du juste équilibre dans tout le matériel publicitaire et promotionnel de **Zytram XL®** ; **c)** communication périodique des rapports d'évolution du programme de surveillance de l'abus de médicaments pour **Zytram XL®** à la Direction des produits thérapeutiques (DPT), à la Direction des produits de santé commercialisés (DPSC) et à la Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs (DGSESC) ; **d)** assurance que les activités de formation en soins de santé sur la prise en charge de la douleur avec **Zytram XL®** comprennent des renseignements équilibrés, fondés sur des données probantes et courantes ; engagement à prendre les mesures raisonnables pour informer les professionnels de la santé qu'il existe de l'information pour le patient approuvée par Santé Canada sur les bienfaits et les risques, et s'assurer que cette information est facilement accessible de sources électroniques et/ou sur copies papier ; **e)** réévaluation de la réussite de la stratégie de gestion des risques deux ans après le lancement du produit. **Symptômes de sevrage :** Des symptômes de sevrage peuvent survenir si le tramadol est arrêté brusquement et donner lieu à des symptômes de sevrage tels que : anxiété, transpiration, insomnie, raideurs, douleur, nausées, tremblements, diarrhée, symptômes des voies respiratoires supérieures, piloérection et rarement, hallucinations. D'autres symptômes ont été notés plus rarement après l'arrêt de **Zytram XL®** : attaques de panique, anxiété sévère et paresthésies. L'expérience clinique suggère qu'il est possible de pallier les symptômes de sevrage en réinstaurant le traitement par tramadol que l'on arrêtera graduellement en réduisant les doses et en instituant un traitement symptomatique. **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Aperçu :** D'après les études in vitro, il est peu probable que le tramadol inhibe le métabolisme d'autres médicaments transformés par le CYP3A4, lors d'une administration concomitante à des doses thérapeutiques. Le tramadol ne semble pas induire son propre métabolisme chez l'être humain, les pics plasmatiques observés après l'administration de doses orales multiples étant plus élevés que les taux prévus d'après les données des doses uniques. Le tramadol induit légèrement les voies de métabolisation de certains médicaments chez des espèces animales. **Interactions médicamenteuses – *Inhibiteurs de la MAO :*** Le tramadol est contre-indiqué chez les patients qui prennent des inhibiteurs de la MAO ou qui les ont utilisés au cours des 14 jours précédents (voir **CONTRE-INDICATIONS**, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). **Médicaments qui abaissent le seuil de crises convulsives :** Le tramadol peut augmenter le potentiel, pour les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), les antidépresseurs tricycliques (ATC), les antipsychotiques et autres médicaments abaissant le seuil de crises convulsives, à causer des convulsions (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). ***Dépresseurs du SNC :*** L'administration concomitante de tramadol avec d'autres médicaments d'action centrale, notamment l'alcool, les analgésiques d'action centrale, les opiacés et les psychotropes, peut potentialiser les effets des dépresseurs du SNC. ***Carbamazépine, quinidine, inhibiteurs du CYP2D6, inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4, cimétidine, digoxine, inhibiteurs de la protéase, p. ex., le ritonavir, warfarine et autres anticoagulants coumariniques*** (voir **Interactions médicamenteuses**, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). **Interactions médicament-aliment :** En présence d'aliments, la disponibilité et les propriétés de libération contrôlée des comprimés **Zytram XL®** se sont maintenues sans évidence de libération massive. **Interactions médicament-herbe médicinale :** Les interactions avec les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies. **Interactions médicament-tests de laboratoire :** Les interactions avec les tests de laboratoire n'ont pas été établies.

Administration

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Considérations posologiques : Zytram XL® (comprimés de chlorhydrate de tramadol à libération contrôlée) n'est pas recommandé pour le traitement de la douleur mineure ou de la douleur aiguë de courte durée qui est soulagée efficacement par des analgésiques moins puissants, lorsque le risque d'effets secondaires inhérent aux opiacés n'est pas justifié en regard

du bénéfice escompté. En raison de différences possibles dans les propriétés pharmacocinétiques, les comprimés **Zytram XL®** ne sont pas interchangeables avec d'autres produits contenant du tramadol. On ne devrait pas excéder la dose quotidienne maximale recommandée de **Zytram XL®**. **Zytram XL®** est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale grave.

Administration : Les comprimés Zytram XL® doivent être avalés entiers et ne devraient pas être brisés, ni mâchés, ni écrasés, puisque cela peut mener à une libération et à une absorption rapides d'une dose potentiellement mortelle de tramadol.

Dose recommandée et ajustement posologique : Généralités : Zytram XL® est conçu pour permettre une administration monoquotidienne, c.-à-d. une administration à intervalles de 24 heures. Le traitement par **Zytram XL®** devrait généralement être instauré à la dose la plus faible possible (150 mg). Comme avec tous les analgésiques, la dose de tramadol devrait être ajustée selon la gravité de la douleur et la réponse clinique de chaque patient. On recommande que les doses soient augmentées lentement – ajustements posologiques généralement séparés de 7 jours – à des doses plus élevées pour minimiser les effets secondaires. La posologie correcte pour une personne est celle qui maîtrise la douleur pendant 24 heures, avec aucun effet secondaire ou des effets secondaires tolérables.

Patients ne recevant pas d'opiacés au moment de l'instauration du traitement par tramadol : La dose initiale habituelle de **Zytram XL®** pour les patients qui n'ont pas déjà reçu d'analgésiques opiacés est 150 mg q24h.

Patients recevant présentement d'autres formulations de tramadol : Les patients recevant présentement d'autres préparations orales de tramadol à libération immédiate peuvent passer aux comprimés **Zytram XL®** à la même posologie ou à la posologie la plus faible et la plus proche de la dose quotidienne totale de tramadol. **Adultes :** La dose initiale usuelle de l'adulte est un comprimé de 150 mg par jour. Si on n'obtient pas un soulagement suffisant de la douleur, on peut augmenter la posologie graduellement. La dose quotidienne maximale recommandée est de 400 mg.

Patients âgés (âge > 65 ans) : Comme la demi-vie d'élimination du tramadol peut être prolongée chez les patients âgés, une dose initiale de 150 mg par jour est recommandée. L'augmentation posologique devrait se faire sous monitorage minutieux. **Zytram XL®** devrait être administré avec une plus grande prudence chez les patients de plus de 75 ans, en raison du potentiel plus élevé d'événements indésirables dans cette population. **Enfants (âge < 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de **Zytram XL®** n'ont pas été étudiées dans la population pédiatrique. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'utiliser les comprimés **Zytram XL®** chez les patients de moins de 18 ans. **Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique :** La demi-vie d'élimination du tramadol et de son métabolite actif peut être prolongée dans ces populations de patients. Une dose initiale de 150 mg par jour est recommandée. L'augmentation posologique devrait se faire sous monitorage minutieux. Le tramadol est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min et/ou Child-Pugh Classe C, voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Prise en charge des percées de douleur : Si des épisodes de percées de douleur se manifestent avec des ajustements appropriés de la dose de Zytram XL®, on peut donner de l'acétaminophène, de l'ibuprofène ou du tramadol. Si on utilise le tramadol à libération immédiate pour les percées de douleur, la dose quotidienne totale de tramadol ne devrait pas excéder 400 mg. Le choix de médicaments de secours devrait être basé sur l'état individuel de chaque patient. Pour les patients dont la dose a été augmentée jusqu'à la dose d'entretien recommandée, sans avoir atteint une analgésie suffisante, la dose quotidienne totale peut être augmentée, à moins que les effets secondaires ne l'empêchent. **Dose manquée :** Si un patient oublie de prendre une ou plusieurs doses, il devrait prendre sa dose suivante au moment normal et en quantité normale. **Arrêt :** Des symptômes de sevrage peuvent survenir après un arrêt brusque du traitement. Ces symptômes peuvent comprendre anxiété, transpiration, insomnie, raideurs, douleur, nausées, tremblements, diarrhée, symptômes des voies respiratoires supérieures, piloérection et rarement, hallucinations. Les autres symptômes qui ont été observés moins fréquemment avec l'arrêt de **Zytram XL®** comprennent : attaques de panique, anxiété grave et paresthésies. Les patients sous traitement prolongé devraient être sevrés graduellement du médicament s'il n'est plus nécessaire pour soulager la douleur.

SURDOSE : Des décès causés par une surdose ont été signalés avec l'abus et l'usage abusif du tramadol, en ingérant, inhalant, ou injectant des comprimés écrasés. Une revue des rapports de cas a indiqué que le risque de surdose mortelle augmente davantage lorsque le tramadol est pris abusivement conjointement avec l'alcool ou d'autres dépresseurs du SNC, incluant d'autres opiacés. **Symptômes du surdosage :** Une surdose aiguë avec le tramadol peut se manifester par une dépression respiratoire, une somnolence progressant vers la stupeur ou le coma, la flaccidité des muscles squelettiques, une peau froide et moite, une contraction des pupilles, la bradycardie, l'hypotension et le décès. **Traitement du surdosage :** Dans le traitement du surdosage au tramadol, on doit donner une attention primaire au rétablissement des voies aériennes et à l'institution d'une ventilation assistée ou contrôlée. Des mesures de soutien (y compris oxygène et vasopresseurs) devraient être employées dans la prise en charge du choc circulatoire et de l'œdème pulmonaire accompagnant un surdosage tel qu'indiqué. Un arrêt cardiaque ou des arythmies peuvent nécessiter un massage cardiaque ou une défibrillation. Bien que le naloxone puisse inverser certains syptômes, mais pas tous, causés par un surdosage au tramadol, le risque de convulsions est aussi accru avec l'administration de naloxone. Les convulsions peuvent être maîtrisées par le diazépam. Le tramadol est marginalement éliminé du sérum par hémodialyse ou hémofiltration. C'est pourquoi le traitement de l'intoxication aiguë au tramadol par hémodialyse ou hémofiltration seule n'est pas approprié. La vidange du contenu gastrique est utile pour retirer tout médicament non absorbé. **Populations et pathologies spéciales : Enfants (âge < 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de **Zytram XL®** n'ont pas été étudiées dans la population pédiatrique. C'est pourquoi l'utilisation des comprimés **Zytram XL®** n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans. **Personnes âgées (âge > 65 ans) :** Les sujets en santé, âgés de 65 à 75 ans, ont des concentrations plasmatiques de tramadol et des demi-vies d'élimination comparables à celles observées chez des sujets sains de moins de 65 ans. Chez les sujets de plus de 75 ans, les concentrations sériques maximales sont légèrement élevées 208 c. 162 ng/mL) et la demi-vie d'élimination est légèrement prolongée (7 c. 6 heures) comparativement aux

Le Patient Vol1#5-final555 14/01/2008 7:55 PM Page 63

sujets de 65 à 75 ans (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). **Sexe :** La biodisponibilité absolue du tramadol a été de 73 % chez les hommes et de 79 % chez les femmes. La clairance plasmatique a été de 6,4 mL/min/kg chez les hommes et de 5,7 mL/min/kg chez les femmes à la suite d'une dose de 100 mg IV de tramadol. Après une dose orale unique, et après l'ajustement pour le poids corporel, les femmes avaient une concentration plasmatique maximale de tramadol 12 % plus élevée et une aire sous la courbe concentration-temps 35 % plus élevée que les hommes. On ignore la portée clinique de cette différence. **Race :** Pas de données disponibles. **Insuffisance hépatique :** Le métabolisme du tramadol et du M1 est réduit chez les patients atteints d'une cirrhose avancée du foie, résultant en une plus grande aire sous la courbe concentration sérique-temps pour le tramadol et des demi-vies d'élimination plus longues pour le tramadol et le M1 (13 heures pour le tramadol et 19 heures pour M1). **Zytram XL®** est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave (Child-Pugh Classe C) (voir **CONTRE-INDICATIONS**). **Insuffisance rénale :** Une atteinte de la fonction rénale entraîne une diminution du taux et de l'ampleur de l'excrétion rénale du tramadol et de M1, son métabolite actif. **Zytram XL®** est contre-indiqué chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min (voir **CONTRE-INDICATIONS**). La quantité totale de tramadol et de M1 retirée durant une dialyse est inférieure à 7 % de la dose administrée. **Polymorphisme génétique :** Sans objet. **CONSERVATION :** Conserver à température ambiante (15-30° C).

Information supplémentaire sur le produit

Composition :
Ingrédient actif : chlorhydrate de tramadol
Ingrédients non médicinaux : huile végétale hydrogénée, stéarate de magnésium, talc
Pelliculage : hypromellose, lactose, polyéthylèneglycol, dioxyde de titane

INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANUTENTION : Protéger de la lumière et de toute forme d'humidité, surtout élevée. Garder dans un endroit sûr et hors de portée des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT :
Les comprimés **Zytram XL®** 150 mg sont blancs, pelliculés, de forme ovale, lisses sur un côté avec T150 sur l'autre. Ils sont offerts en flacon de plastique opaque de 50 comprimés. Les comprimés **Zytram XL®** 200 mg sont blancs, pelliculés, de forme ovale, lisses sur un côté avec T200 sur l'autre. Ils sont offerts en flacon de plastique opaque de 50 comprimés. Les comprimés **Zytram XL®** 300 mg sont blancs, pelliculés, de forme ovale, lisses sur un côté avec T300 sur l'autre. Ils sont offerts en flacon de plastique opaque de 50 comprimés. Les comprimés **Zytram XL®** 400 mg sont blancs, pelliculés, de forme ovale, lisses sur un côté avec T400 sur l'autre. Ils sont offerts en flacon de plastique opaque de 50 comprimés.

Références

1. Beaulieu AD et coll. Essai croisé, à répartition aléatoire, à double insu d'une durée de 8 semaines comparant le tramadol monoquotidien à libération contrôlée et le tramadol à libération immédiate administré au besoin en présence de douleur chronique non cancéreuse. *ClinTher* 2007;29:49-60.

   Essai croisé, à répartition aléatoire, à double insu d'une durée de 8 semaines comparant une dose monoquotidienne active de 200 mg de Zytram XL (jusqu'à 400 mg par jour) et une dose placebo de 50 mg de tramadol à libération immédiate administrée aux 4 à 6 heures, ou comparant une dose placebo de Zytram XL et une dose active de tramadol à libération immédiate (jusqu'à 400 mg par jour), en présence de douleur chronique non cancéreuse.
2. Monographie du produit Pr**Zytram XL®**, Purdue Pharma, octobre 2006.
3. Purdue Pharma, novembre 2006.

Purdue Pharma Inc
General Partner of / commandité de
Purdue Pharma
Pickering, Ontario L1W 3W8

Membre R&D CCPP

10/06

PURDUE Wyeth®

ZY07/07-169E

Le Patient Vol1#5-final555 14/01/2008 7:55 PM Page 64

Actonel®
(comprimés de risédronate sodique)

Résumé des renseignements posologiques

Critères de sélection des patients

CLASSE THÉRAPEUTIQUE : Régulateur du métabolisme osseux

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Ostéoporose : Traitement et prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées; traitement de l'ostéoporose chez les hommes dans le but d'augmenter la densité minérale osseuse.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité connue à l'un des constituants du produit. Hypocalcémie.

Gériatrie : Aucun ajustement posologique nécessaire.

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

Femmes enceintes : ACTONEL n'est pas destiné à être utilisé pendant la grossesse.

Femmes qui allaitent : ACTONEL n'est pas destiné à être utilisé chez les mères qui allaitent. On ignore si le risédronate est excrété dans le lait maternel chez l'humain.

Renseignements relatifs à l'innocuité

MISES EN GARDE

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 la liste détaillée des effets indésirables).

De très rares patients ont signalé une ostéonécrose de la mâchoire lors de traitements par ACTONEL ou d'autres médicaments de cette classe (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

PRÉCAUTIONS

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 de prendre suffisamment de calcium et de vitamine D. L'emploi d'ACTONEL n'est pas recommandé en présence d'une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min). Les patients doivent prendre ACTONEL en position verticale (assis, le dos droit, ou debout) et avec suffisamment d'eau ordinaire (≥ 120 mL). Ils ne doivent pas s'allonger pendant au moins 30 minutes après avoir pris le médicament.

FRÉQUENCE ET GRAVITÉ DES EFFETS INDÉSIRABLES (voir la liste détaillée)

La fréquence des effets indésirables a été généralement semblable à celle observée avec le placebo, et les effets ont été d'intensité légère ou modérée. On a mis fin au traitement pour cause d'événements indésirables graves chez 2,9 % des patientes ayant reçu ACTONEL à raison de 5 mg par jour et chez 5,3 % des patientes sous placebo.

Les douleurs musculosquelettiques, rarement graves, ont constitué un effet indésirable fréquemment signalé chez tous les patients ayant reçu ACTONEL, quelle que soit l'indication. Lors des études cliniques sur ACTONEL, les effets indésirables le plus souvent signalés ont été les suivants (ACTONEL *vs* placebo) :

Ostéoporose postménopausique — dyspepsie (5,2 % *vs* 4,8 %), nausées (4,8 % *vs* 5,0 %) et douleurs abdominales (4,1 % *vs* 3,3 %); *ostéoporose glucocorticoïdienne* — dyspepsie (5,7 % *vs* 2,9 %), nausées (5,7 % *vs* 5,3 %) et douleurs abdominales (4,0 % *vs* 4,7 %).

Interactions médicamenteuses : Les antiacides contenant des cations polyvalents (p. ex., calcium, magnésium, fer et aluminium) doivent être administrés à un autre moment de la journée. On ne s'attend pas à ce que le risédronate interagisse avec d'autres médicaments par un déplacement de la liaison protéique, une induction enzymatique ou une altération du métabolisme d'autres agents.

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Pour signaler un événement indésirable, communiquer avec La Compagnie Pharmaceutique P&G Canada, Inc., au 1 800 565-0814 ou avec le Centre national des effets indésirables de Santé Canada, au 1 866 234-2345.

Administration

Traitement de l'ostéoporose postménopausique : 5 mg par jour, 35 mg, 1 fois par semaine, ou 75 mg administrés 2 jours consécutifs par mois aux mêmes jours consécutifs du calendrier chaque mois, par voie orale. **Prévention de l'ostéoporose postménopausique :** 5 mg par jour ou 35 mg, 1 fois par semaine, par voie orale. **Traitement de l'ostéoporose chez les hommes, dans le but d'augmenter la densité minérale osseuse :** 35 mg, 1 fois par semaine, par voie orale.

Études de référence

1. Harris ST, Watts NB, Genant HK *et al.* Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA*. 1999;282(14):1344-1352.

   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, jusqu'à 500 UI/j de vitamine D.

2. Monographie d'ACTONEL®. La Compagnie Pharmaceutique Procter & Gamble Canada, Inc., Toronto, 17 juillet 2007.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES SUR LE PRODUIT

Indications et utilisation clinique

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

Traitement de l'ostéoporose postménopausique : 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 préménopausique).

Prévention de l'ostéoporose postménopausique : 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.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Les rapports de pharmacovigilance indiquent des cas d'ostéonécrose de la mâchoire 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 postménopausique ou autres diagnostics.

Client: Sanofi-Aventis Brand: ACTONEL Client:

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 concomitants (p. ex., anémie, infection, pathologie orale préexistante). 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.

Gastro-intestinal

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).

Femmes qui allaitent : Le risédronate a été détecté chez des ratons 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.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

La plupart des événements indésirables notifiés lors des essais de phase III portant sur l'ostéoporose postménopausique, 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.

Les patients qui, au départ, présentaient des troubles des voies digestives supérieures actifs ou des antécédents de telles anomalies, de même que ceux à qui on administrait de l'AAS, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou des médicaments habituellement utilisés dans le traitement des ulcères gastroduodénaux, n'ont pas été exclus d'emblée des études portant sur l'administration quotidienne, hebdomadaire ou mensuelle d'ACTONEL.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Traitement et prévention de l'ostéoporose postménopausique : 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 postménopausique. 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 événements indésirables a été comparable dans les groupes ACTONEL et les groupes placebo.

Le tableau 1 présente les événements indésirables considérés comme possiblement ou probablement liés à la prise du médicament chez ≥ 1 % des patientes traitées par ACTONEL à raison de 5 mg par jour lors des essais de phase III sur l'ostéoporose postménopausique. 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.

Tableau 1 : Événements indésirables liés au médicament*, signalés chez ≥ 1 % des patientes traitées par ACTONEL 5 mg par jour lors des essais de phase III sur l'ostéoporose postménopausique

Événement indésirable	ACTONEL 5 mg *N* = 1 742 (%)	Placebo *N* = 1 744 (%)
Ensemble de l'organisme		
Douleurs abdominales	4,1	3,3
Céphalée	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
Prurit	1,0	0,5

* Considérés comme étant possiblement ou probablement lié à la prise du médicament par des chercheurs de l'étude clinique.

Administration hebdomadaire : Lors de l'étude multicentrique à double insu d'une durée de 1 an, au cours de laquelle 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 postménopausique, les profils d'innocuité et de tolérabilité globaux ont été semblables pour les 2 schémas de traitement par voie orale.

La proportion de patientes ayant souffert d'un trouble des voies digestives supérieures et la nature de cette manifestation 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.

Lors de l'étude multicentrique à double insu d'une durée de 1 an comparant le traitement par 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. Plus précisément, 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 lors de 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).

Administration mensuelle : Dans le cadre d'un essai multicentrique à double insu d'une durée de 1 an comparant ACTONEL 75 mg administré pendant 2 jours consécutifs par mois à ACTONEL 5 mg administré chaque jour dans le traitement de l'ostéoporose chez des femmes ménopausées, les profils d'innocuité globaux des 2 schémas posologiques par voie orale étaient semblables. La proportion de patientes ayant souffert d'un trouble des voies digestives supérieures et la nature de cette manifestation étaient comparables dans le groupe traité par ACTONEL 75 mg administré pendant 2 jours consécutifs par mois et chez les sujets ayant reçu ACTONEL à raison de 5 mg par jour. En plus des effets indésirables susmentionnés rapportés dans le cadre des essais cliniques sur l'ostéoporose avec ACTONEL, on a signalé des vomissements (ACTONEL 75 mg, 1,1 %; 5 mg par jour, 1,0 %) chez ≥ 1 % des patientes, et chez un plus grand nombre de patientes recevant ACTONEL 75 mg que chez les patientes recevant 5 mg par jour.

Résultats endoscopiques : Les études 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 postménopausique et de l'ostéoporose glucocorticoïdienne. Bon nombre des sujets de 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 lors duquel 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 postménopausique 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. Lors de l'essai comparant ACTONEL 75 mg administré pendant 2 jours consécutifs par mois à ACTONEL 5 mg administré chaque jour dans le traitement de l'ostéoporose chez des femmes ménopausées, un pourcentage semblable de patientes de chacun des 2 groupes de traitement a présenté des anomalies endoscopiques associées à des événements indésirables touchant les voies digestives supérieures (3,2 % pour le groupe recevant 75 mg et 3,1 % pour le groupe recevant 5 mg par jour).

Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez ≤ 1 % des patients ayant reçu ACTONEL, quelle que soit l'indication.

Peu fréquents (0,1 - 1,0 %) : duodénite, iritis

Rares (< 0,1 %) : anomalies des épreuves fonctionnelles hépatiques, glossite

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Des baisses asymptomatiques et peu marquées des taux sériques de calcium et de phosphore ont été enregistrées chez certains patients.

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 signalés après la commercialisation du produit

Très rares (< 1 cas notifié pour 10 000 nouvelles ordonnances) : réactions d'hypersensibilité et réactions cutanées, notamment œdème de Quincke, éruption cutanée généralisée et toxidermies bulleuses, parfois sévères; iritis et uvéite; ostéonécrose de la mâchoire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude portant expressément sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée. 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 le cadre d'une autre étude chez l'animal, on n'a noté aucun signe d'induction enzymatique hépatique microsomale. En somme, ACTONEL (risédronate sodique) ne subit aucun métabolisme général, n'induit pas les enzymes du cytochrome P_{450} et affiche un faible taux de liaison protéique.

Interactions médicament-médicament

Les sujets des essais cliniques ont été exposés à une vaste gamme de médicaments concomitants d'emploi courant (y compris des AINS, des antagonistes des récepteurs H_2, des inhibiteurs de la pompe à protons, des antiacides, des antagonistes du calcium, des bêtabloquants, des diurétiques thiazidiques, des glucocorticoïdes, des anticoagulants, des anticonvulsivants et des glucosides cardiotoniques), et aucun signe d'interaction cliniquement significative n'a été relevé.

Le Patient Vol1#5-final555 14/01/2008 7:55 PM Page 66

Tableau 2 : Interactions médicamenteuses avérées ou prévisibles

Risédronate sodique	Référence	Effet	Commentaire clinique
Acide acétylsalicylique (AAS)	EC	Parmi les utilisateurs d'AAS, la fréquence des événements indésirables touchant les 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 études 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.
		Parmi les utilisatrices d'AAS, la fréquence des effets indésirables touchant les voies digestives supérieures s'est révélée comparable entre les groupes de traitement quotidien et hebdomadaire.	Par ailleurs, lors de l'étude de 1 an au cours de laquelle on a comparé l'administration hebdomadaire d'ACTONEL 35 mg à l'administration quotidienne d'ACTONEL 5 mg chez des femmes ménopausées, 56 % des participantes ont dit faire usage d'AAS, et ce, dans l'un et l'autre des groupes.
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	Aucun effet clinique significatif.	Si approprié, 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, la fréquence des événements indésirables touchant les 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 études de phase III sur l'emploi d'ACTONEL à raison de 5 mg par jour dans le traitement de l'ostéoporose, 21 % utilisaient des anti-H_2 et/ou des IPP.
		La fréquence 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.	Par ailleurs, lors de l'étude de 1 an au cours de laquelle 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, la fréquence des événements indésirables touchant les 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 études 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.
		La fréquence des effets indésirables touchant les voies digestives supérieures s'est révélée comparable chez les utilisateurs d'AINS, que leur traitement ait été hebdomadaire ou quotidien.	Par ailleurs, lors de l'étude de 1 an au cours de laquelle on a comparé l'administration hebdomadaire d'ACTONEL 35 mg à l'administration quotidienne d'ACTONEL 5 mg chez des femmes ménopausées, 41 % des participantes ont dit faire usage d'AINS, et ce, dans l'un et l'autre des groupes.

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.

Interactions médicament-herbe médicinale
Les interactions avec les herbes médicinales n'ont pas été étudiées.

Effets du médicament observés sur les épreuves 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 PRÉCAUTIONS).
- Les aliments et les médicaments contenant des cations polyvalents (p. ex., calcium, magnésium, aluminium et fer) peuvent nuire à l'absorption d'ACTONEL (risédronate sodique). Par conséquent, les aliments et les autres médicaments doivent être administrés à un autre moment de la journée (voir Posologie recommandée et ajustement posologique).

Posologie recommandée et ajustement posologique
Pour toutes les indications et les doses : 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 ordinaire) ou tout autre médicament de la journée. Le comprimé doit être avalé en entier – ne pas mâcher.

Insuffisance rénale : Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est ≥ 30 mL/min, ni chez les personnes âgées.

Dose oubliée
Les patients doivent être informés que s'ils oublient une dose d'ACTONEL 5 mg, ils doivent prendre 1 comprimé d'ACTONEL 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 patients oublient de prendre leur dose hebdomadaire d'ACTONEL 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 habituel de 1 comprimé, 1 fois par semaine, le jour initialement désigné. Les patients ne doivent pas prendre 2 comprimés le même jour.

Les patients doivent être informés que s'ils oublient 1 comprimé ou les 2 comprimés de la dose d'ACTONEL 75 mg, ils ne doivent pas le(s) prendre plus tard au cours de la journée, mais attendre jusqu'au mois suivant et revenir à leur schéma initial de 1 comprimé ACTONEL 75 mg pendant 2 jours consécutifs. Les données actuelles établies appuient l'administration d'ACTONEL 75 mg pendant 2 jours consécutifs par mois, à intervalle mensuel seulement. La réduction de cet intervalle de prise n'est pas recommandée.

SURDOSAGE

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 (risédronate sodique) 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.

Monographie du produit fournie sur demande : Téléphoner au 1 800 565-0814 ou écrire à La Compagnie Pharmaceutique Procter & Gamble Canada, Inc., case postale 355, succursale A, Toronto (Ontario) M5W 1C5.

sanofi aventis
L'essentiel c'est la santé.

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

50086698
CDN.RIS.07.08.07F
M77004-BOX7

P&G
Compagnie Pharmaceutique

La Compagnie Pharmaceutique
Procter & Gamble Canada, Inc.
Case postale 355, succursale A
Toronto (Ontario) M5W 1C5

Copyright © 2007
La Compagnie Pharmaceutique
Procter & Gamble Canada, Inc.
Tous droits réservés.

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

Membre
R&D
CCPP

Actonel®
(comprimés de risédronate sodique)

Client: Sanofi Aventis Brand: ACTONEL

Le Patient Vol1#5-final555 14/01/2008 7:55 PM Page 67

Chérir. 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 d'un bon départ.

Pfizer

Vers un monde en meilleure santé[MC]

www.pfizer.ca

© 2006, Pfizer Canada Inc.
Kirkland (Québec) H9J 2M5

R&D
Les compagnies de recherche pharmaceutique du Canada

[MC] Pfizer Inc., utilisée sous licence.

ON PEUT VOUS AIDER

AVEC UN PROGRAMME FINANCIER POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ !

La Banque Nationale prend soin de vous en vous offrant, pour **seulement 100 $ par année** :

- trois comptes personnels sans frais mensuels
- un compte commercial sans intérêts, sans frais de transaction
- une marge de crédit[1] au taux avantageux
- une carte Platine MasterCard[1] avec un programme de récompenses
- et bien plus encore !

Rendez-vous à la succursale près de chez vous pour obtenir plus de renseignements

www. bnc.ca/professionnelssante

1 L'admissibilité aux produits de crédit est soumise aux critères d'approbation de la Banque Nationale. Un produit de crédit peut être refusé si ces critères ne sont pas remplis.

BANQUE NATIONALE

LA PREMIÈRE BANQUE AU QUÉBEC