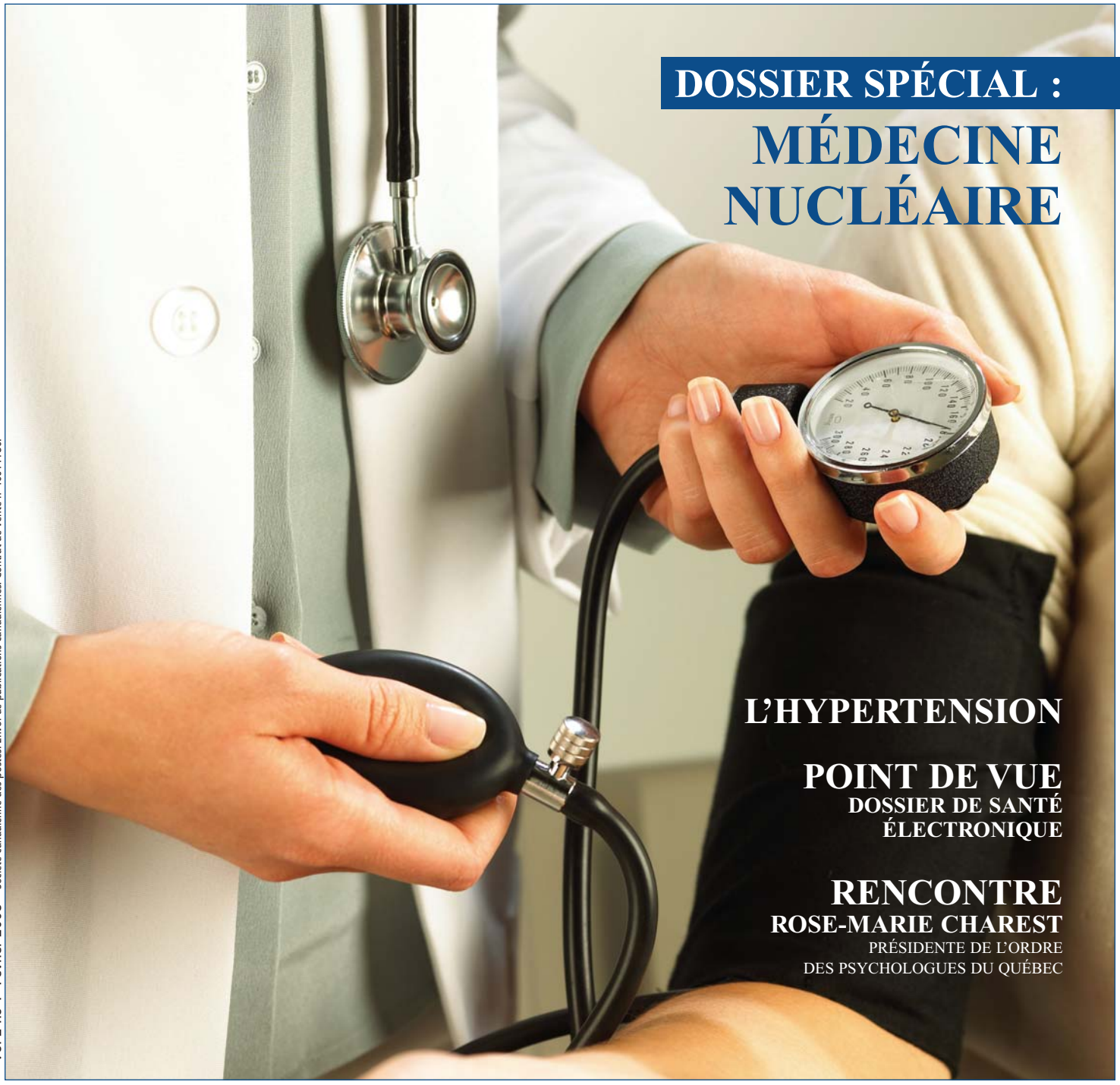
LE PATIENT

LE SEUL MAGAZINE DU MÉDECIN ET DU PHARMACIEN



DOSSIER SPÉCIAL :
MÉDECINE NUCLÉAIRE

L'HYPERTENSION

POINT DE VUE
DOSSIER DE SANTÉ ÉLECTRONIQUE

RENCONTRE
ROSE-MARIE CHAREST
PRÉSIDENTE DE L'ORDRE DES PSYCHOLOGUES DU QUÉBEC

Vol 2 no 1 Février 2008 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

par / by FLAVORx

MISE SUR LES BONS RÉSULTATS.

ACCU-CHEK® Aviva

LE BON RÉSULTAT DU PREMIER COUP.

Technologie évoluée conçue pour rendre les tests de glycémie plus faciles, plus rapides et plus précis. Les autres bandelettes-test peuvent-elles en faire autant?

- La bandelette la plus large, à absorption rapide, facilitant la manipulation et le dosage
- Une toute petite goutte de sang requise
- Des contrôles de sécurité automatisés
- Des résultats en 5 secondes

Recommandez ACCU-CHEK® Aviva dès aujourd'hui. Pour plus de renseignements, veuillez contacter ACCU-CHEK Soins aux Patients au 1 800 363-7949, ou consultez le site www.accu-chek.ca

Pour vos patients : La série de DVD Coach de vie GRATUITE.

Plus de détails au www.accu-chek.ca

www.accu-chek.ca

ACCU-CHEK, ACCU-CHEK AVIVA et ACCU-CHEK MULTICLIX sont des marques de commerce de Roche.
© 2008 Roche Diagnostics. Tous droits réservés.

ACCU-CHEK®

Vivre sa vie. C'est essentiel.

Éditeur
Ronald Lapierre

Directrice de la publication
Dominique Raymond

Comité aviseur
François Lamoureux, m.d., M.Sc, président
François Pierre Gladu, m.d. CMFC
Pierre Lessard, B.Pharm, D.PH
Jacques Turgeon, B.Pharm, Ph.D.

Collaborateurs
François Lamoureux, M.D, M.Sc
Pierre Nantel, néphrologue
Pierre Larochelle, MD, PhD, F.R.C.P.C.
Marcel Lebel, MD, F.R.C.P.C., néphrologue
Michel Picard, MD, F.R.C.P.C.
Éric Turcotte, MD, F.R.C.P.C.
Philip F. Cohen, MD, F.R.C.P.C.
Kevin P. Tracey, MD, F.R.C.P.C., ABNM

Journalistes / Chroniqueurs
Marie-Pierre Gazaille
Marie-Claude Roy
Nicole Barrette Ryan
Claudine Puglièse, LLB, M. Fisc.

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

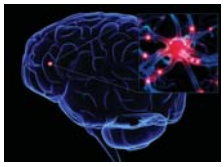
Secrétariat :
Tél. : (514) 331-0661
Fax : (514) 331-8821
multiconcept@sympatico.ca

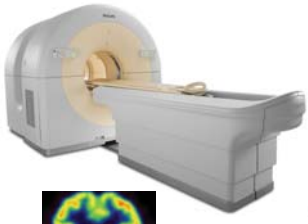
Toutes les annonces de produits pharmaceutiques sur ordonnance ont été approuvées par le Conseil consultatif de publicité pharmaceutique.

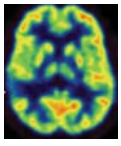
Dépôt légal :
Bibliothèque du Québec
Bibliothèque du Canada

Convention de la poste-publication No 40011180

SOMMAIRE







4 POINT DE VUE
Dossier de santé électronique

6 LES AVANCÉES MÉDICO-PHARMACOLOGIQUES

8 RENCONTRE AU SOMMET
Rose-Marie Charest présidente de l'Ordre des psychologues du Québec

12 PATHOLOGIE ET TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION

16 LE PATIENT HYPERTENDU ET DIABÉTIQUE

22 QUOI DE NEUF DANS LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE?

27 CAHIER SPÉCIAL NO 1 : MÉDECINE NUCLÉAIRE

2 LA SCINTIGRAPHIE VENTILATION/PERFUSION PULMONAIRE ET LE DIAGNOSTIC DE L'EMBOLIE PULMONAIRE : UN CLASSIQUE REVU ET AMÉLIORÉ

5 TOMOGRAPHIE D'ÉMISSION PAR POSITRONS (TEP)

11 NUCLEAR MEDICINE IN THE DIAGNOSIS OF OSTEOMYELITIS

13 NUCLEAR MEDICINE IN THE DIAGNOSIS OF HEART DISEASE

44 PLANIFICATION SUCCESSORALE ET TESTAMENTAIRE
L'assurance vie au décès

48 LE CHAMPAGNE

52 UN VOYAGE DANS L'ESPACE... POURQUOI PAS?

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**

ERRATUM

Une erreur s'est glissée dans notre dernière édition. Nous aurions dû écrire Serge Marchand, Ph. D. neurophysiologiste, et non pharmacien.

Lors de la publication de l'avancée sur le Lyrica, une erreur s'est glissée dans le texte:

Il aurait fallu lire que c'est en 2007 et non en 2005 que le Lyrica a été approuvé aux États-Unis pour le traitement de la fibromyalgie. De plus, en Europe, le Lyrica a obtenu en 2006 une approbation pour le traitement du trouble d'anxiété généralisé qui s'ajoutait aux indications en traitement de la douleur neuropathique et de l'épilepsie.

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

DOSSIER DE SANTÉ ÉLECTRONIQUE

L'implantation prochaine du dossier de santé électronique (DSE) à travers tout le réseau de la Santé du Québec représente une entreprise de grande envergure qui sollicite la collaboration de tous les professionnels, depuis le médecin jusqu'aux dirigeants d'établissements afin de s'assurer que les défis qui y sont rattachés puissent être relevés avec succès dans le respect des enjeux de toute nature.

Malgré le fait que des projets similaires à une plus petite échelle aient été mis de l'avant en guise de projets pilotes, les intervenants devront bien percevoir l'ampleur des changements qui seront apportés et des retombées qu'entraînera la mise en place du DSE.

L'adhésion des professionnels (médecins, pharmaciens, infirmières) et des usagers aux processus d'actualisation du dossier à travers tout le réseau représente un défi de taille pour toutes les régions socio-sanitaires du Québec. Lorsqu'on imagine les nombreux impacts positifs qu'aura un tel projet sur le partage des informations cliniques, on ne peut qu'applaudir et mettre tous les efforts nécessaires à faire en sorte que tous les objectifs cliniques soient atteints.

Nous ne surprendrons personne en rappelant tout le temps perdu quotidiennement par nos professionnels à rechercher des informations qui existent, mais qui ne sont pas partagées. Prenons par exemple le cas de l'urgentologue ou du médecin qui prend en charge un patient : il doit conjuguer avec des informations fragmentaires qui arrivent par bribes (dossiers antérieurs, liste de médicaments souvent incomplète ou non à jour, pharmacie communautaire fermée, patient ayant été traité dans un autre établissement, etc.). On peut comprendre pourquoi les décisions peuvent être plus longues à prendre et ce, à plus forte raison devant une population vieillissante, porteuse de pathologies multiples et recevant une polypharmacie importante.

Et, que penser du cas des pharmaciens communautaires qui ne disposent comme outil de travail que d'un bout de papier contenant un minimum d'infor-

« Nous ne surprendrons personne en rappelant tout le temps perdu quotidiennement par nos professionnels à rechercher des informations qui existent, mais qui ne sont pas partagées. »

mations, qui n'ont pas accès aux résultats de laboratoire, non plus qu'aux diagnostics de leurs patients et qui doivent malgré tout remettre une médication pour laquelle une intervention plus ciblée aurait sans doute pu être utile (ajustement de doses en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, par exemple).

Le DES permettra notamment de visualiser les éléments suivants :

- les données d'identification du patient
- les coordonnées des contacts professionnels
- les allergies ou intolérances, le cas échéant
- les résultats des examens de laboratoire
- les résultats des examens d'imagerie diagnostique
- le profil pharmacologique à jour pour les épisodes de soins en établissement, autant qu'en pharmacie communautaire
- les données relatives à l'immunisation du patient
- les renseignements d'urgence

Ainsi, le DES permettra entre autres une meilleure coordination des activités des différents intervenants, une réduction des délais de traitement, une diminution des erreurs médicales et pharmaceutiques, une optimalisation de l'interprétation des résultats de laboratoire et d'imagerie diagnostique, une réduction du temps consenti à la récupération d'informations cliniques pertinentes et à la prise de décision, une diminution des tests et des ordonnances et un accroissement de l'autonomie de la première ligne et des régions.

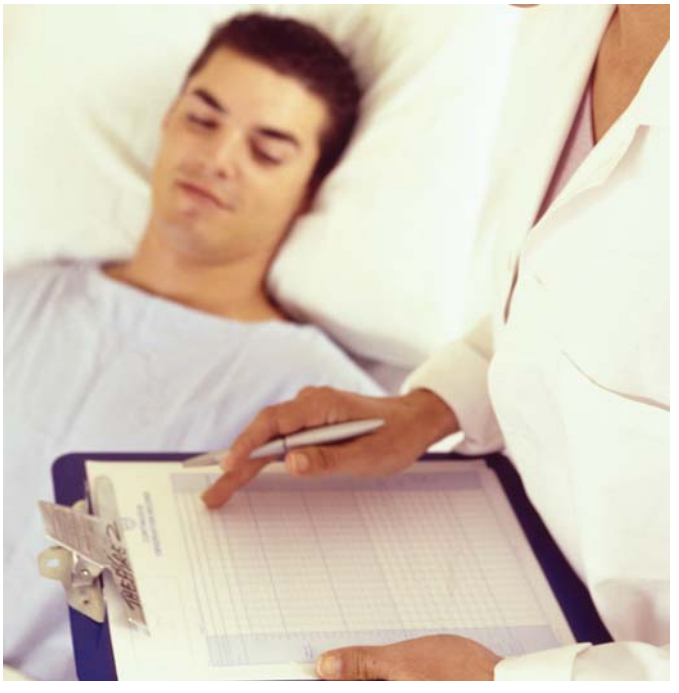
L'utilisation du DES, élément central de l'amélioration de l'efficience des soins de santé, soulève toutefois des questions complexes sur le plan éthique. En effet, une foule d'organismes dont les employeurs, les compagnies d'assurance, les institutions financières, l'industrie pharmaceutique et les chercheurs, pour ne nommer que ceux-là, seront à l'affût de tout renseignement susceptible d'influencer leur offre de services ou d'emploi, selon le cas. Rappelons-nous que les données personnelles des patients seront mobilisables dans le temps.

Les garanties éthiques que nous avons aujourd'hui seront-elles respectées dans 10, 20 ou 30 ans? Et si le système de santé devait subir de grands changements eu égard à son financement par l'État, qu'adviendra-t-il des populations les plus vulnérables, lesquelles représentent des enjeux particuliers en termes d'économie?

Il faudra à coup sûr assurer la mise en place de balises strictes qui devront être garantes du respect de la confidentialité et de la protection de la vie privée, conformément à la Charte canadienne des droits et libertés des individus.

En terminant, nous demeurons optimistes et confiants qu'avec ce beau projet de santé, QUALITÉ-SÉCURITÉ-ACCESSIBILITÉ-CONTINUITÉ-PRODUCTIVITÉ seront au rendez-vous! ■

« Il faudra à coup sûr assurer la mise en place de balises strictes qui devront être garantes du respect de la confidentialité et de la protection de la vie privée, conformément à la Charte canadienne des droits et libertés des individus. »



LES AVANCÉES MÉDICO-PHARMACOLOGIQUES

François Lamoureux,
M.D., M. Sc.

LA SÉROTONINE, L'HORMONE DU PLAISIR?

L'être humain, cet animal intelligent fondamentalement social, peut difficilement vivre isolé. Comme il vit en société en compagnie de ses semblables, il a tendance à établir des relations étroites avec ses semblables pour se protéger, partager les ressources qui assurent sa survie, mais aussi pour connaître le plaisir. Le plaisir qui peut se définir comme un état de bien-être à un moment donné.

Cette expérience agréable que tout être humain recherche peut exister sous différentes formes et à divers degrés, comme le simple bien-être de jouir d'un beau paysage ou d'une relation physique intense et plus intime entre deux êtres humains. Cette situation de plaisir entre deux êtres peut être momentanée ou perdurer toute une vie. Comment est-ce possible? L'être humain, cet animal intelligent et évolué que les siècles ont façonné, amélioré, recherche toujours à être heureux. Ses appétits alimentaires, d'échanges sociaux, intellectuels et sexuels sont ses principes moteurs pour toute la durée de sa vie afin d'assurer son bonheur et apprécier son court passage existentiel.

Pourquoi certains de nos semblables sont-ils privés de ces petits bonheurs de tous les jours? Pourquoi la dépression, le suicide, le fait de vouloir mettre fin prématurément à son passage dans ce monde? Pourquoi la perte d'initiatives, de motivations, de recherche du plaisir?

Tout semble se passer dans le cerveau. On découvre de plus en plus que l'Homme, dans son expérience du plaisir, met en branle, selon les circonstances, un véritable arsenal hormonal et chimique. Une véritable réaction chimique en chaîne s'installe. Les neurotransmetteurs entrent en scène, les endomorphines deviennent actives, différentes hormones sont secrétées. Dans les contacts humains plus intimes, les phéromones, ces petites molécules invisibles secrétées par les glandes apocrines des aisselles, au pourtour des mamelons ou des aines semblent favoriser les rapprochements entre deux êtres. Parfois le contraire se produit…

« On découvre de plus en plus que l'Homme, dans son expérience du plaisir, met en branle, selon les circonstances, un véritable arsenal hormonal et chimique. Une véritable réaction chimique en chaîne s'installe. »

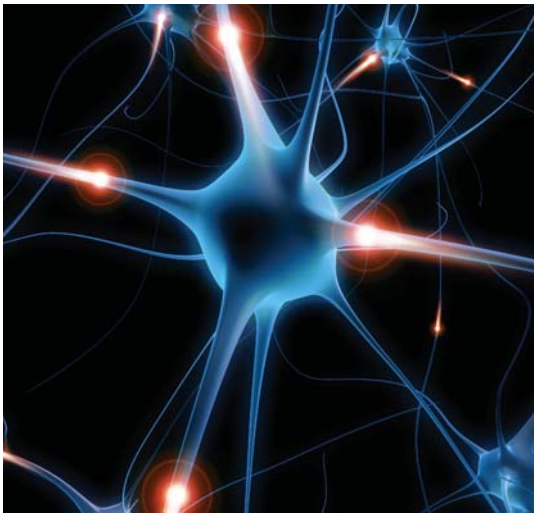
Le cerveau emmagasine toujours pour la vie toute expérience agréable et désagréable. Ainsi, dans une relation suscitant le plaisir, l'être humain cherchera toujours à répéter cette expérience.

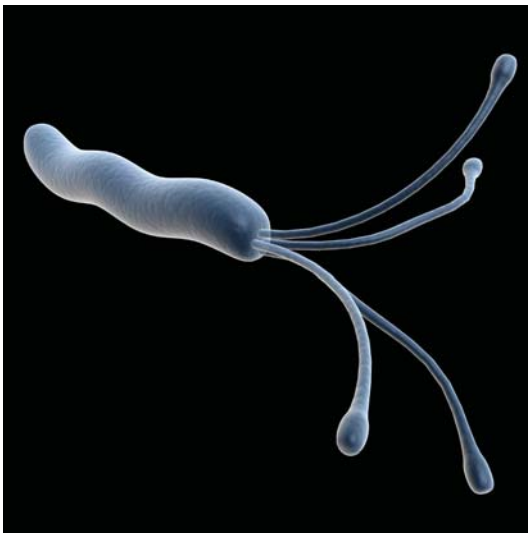
C'est ainsi que se créent des liens stables entre des êtres. La sérotonine n'est pas l'hormone du plaisir. En fait, ce n'est pas une hormone mais plutôt un neurotransmetteur dérivé du tryptophane qui agit au niveau synapsial des cellules cérébrales comme facilitateur parmi d'autres neurotransmetteurs.

On peut donc croire qu'en fait, l'Homme aime et éprouve du plaisir avec son cerveau tout en faisant appel autant que possible à ses différents sens de l'audition, du goût, de l'odorat, du toucher et de la vue.

Quel défi pour nos gériatres, nos collègues psychiatres ou psychologues d'œuvrer pour maintenir l'appréciation du plaisir chez certaines personnes âgées ou encore chez ceux souffrant de débalancements neurochimiques.

Quel être fascinant et surtout complexe que cet Homme. À mieux le comprendre, on sera à même de mieux l'aider dans son bref voyage existentiel, de le protéger de situations de perte de jouissance de la vie, voire à éviter la fin abrupte et prématurée d'une vie. ■





LES PROBIOTIQUES, CES AMIS DE NOTRE INTESTIN

L'être humain, comme l'animal, vit continuellement en symbiose avec une quantité phénoménale de micro-organismes vivants. L'intestin humain contient obligatoirement une microflore de plus de 100 000 milliards de bactéries que l'on retrouve dans le petit intestin, principalement au niveau du colon, où l'on peut retrouver plus de 400 espèces différentes. Ces bonnes bactéries aident au processus de digestion et facilitent l'absorption des éléments nutritifs. De plus, fait important additionnel, plus de 60 pour cent des cellules immunitaires du corps humain sont présentes dans les muqueuses intestinales. Les fonctions immunitaires de l'intestin sont particulièrement importantes dans la prévention d'allergies alimentaires, de la lutte contre des micro-organismes pathogènes ou même la prévention de maladies inflammatoires aiguës ou chroniques de l'intestin.

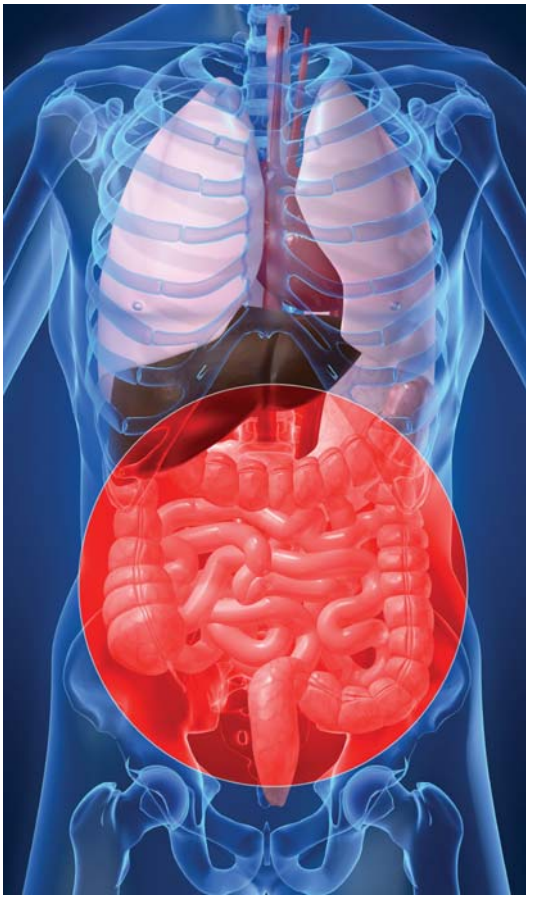
Les probiotiques, connus depuis plus de cent ans, sont définis comme des micro-organismes vivants non pathogènes issus d'une monoculture ou d'une culture mixte. Lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante (on parle de un à deux milliards de micro-organismes), ils procurent un effet bénéfique favorisant l'entretien et l'équilibre de la microflore intestinale.

Les plus connus des probiotiques sont le Lactobacillus, le Bifidobacterium et les Enterococcus généraux. D'autres existent également. Pour être efficaces, ces micro-organismes doivent être ingérés vivants et continuer de croître dans l'intestin. Ainsi, ils consomment les ressources intestinales qui pourraient être utilisées par d'autres micro-organismes, comme les aérobiques ou d'autres pathogènes qui, en se multipliant à l'excès, deviennent dominants au sein de la flore intestinale. On croit que ce phénomène pourrait en partie expliquer la toxicité des infections, par exemple au Clostridium difficile, chez les patients hospitalisés et fragilisés. Une étude effectuée en ce sens à l'hôpital Santa-Cabrini de Montréal, de 2004 à 2005, démontrait effectivement un effet bénéfique des probiotiques en prophylaxie sur la diminution de l'incidence des infections au Clostridium difficile chez les patients hospitalisés. D'autres études multicentriques sont en cours.

Tous connaissent les inconvénients majeurs de la diarrhée spontanée du voyageur. Les probiotiques seraient-ils un exemple de l'autogestion de la santé à titre de prévention?

Les probiotiques suscitent un tel intérêt comme immunomodulateur, ou encore dans le domaine des maladies inflammatoires ou allergiques, tant dans l'intestin que dans les tractus vaginal et urinaire, que plusieurs centres de recherche reconnus, tels le Centre canadien de recherche et développement en probiotique du Lawson Institute de London, Ontario, l'Institut des nutraceutiques et des aliments fonctionnels de l'Université de Laval de Québec ou encore l'Université McGill de Montréal, explorent ce fascinant domaine. Dans la même veine, on s'intéresse aux prébiotiques, ces substances comme le fructooligosaccharide, que l'on retrouve par exemple dans les oignons, l'ail, les bananes ou les poireaux et qui stimuleraient, eux, la croissance de nos bactéries bénéfiques.

En cette ère de mange-mal ou de l'emploi massif d'antibiothérapie, tant chez l'humain que chez l'animal, cette avancée ouvre des perspectives fascinantes. ■



« L'intestin humain contient obligatoirement une microflore de plus de 100 000 milliards de bactéries que l'on retrouve dans le petit intestin, principalement au niveau du colon, où l'on peut retrouver plus de 400 espèces différentes. »

« Les probiotiques, sont définis comme des micro-organismes vivants non pathogènes issus d'une monoculture ou d'une culture mixte. Lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante (on parle de un à deux milliards de micro-organismes), ils procurent un effet bénéfique favorisant l'entretien et l'équilibre de la microflore intestinale. »

RENCONTRE AU SOMMET

Propos recueillis par Marie-Claude Roy

ROSE-MARIE CHAREST PRÉSIDE L'ORDRE DES PSYCHOLOGUES DU QUÉBEC DEPUIS 1998. AVANT SON ÉLECTION À LA PRÉSIDENCE, ELLE PARTICIPAIT DÉJÀ AUX ACTIVITÉS DE L'ORDRE ET AUX DÉBATS CONCERNANT LE DÉVELOPPEMENT DE LA PROFESSION. DEPUIS QUELQUES ANNÉES, ELLE TRANSMET SA PASSION POUR LA PSYCHOLOGIE À TRAVERS SES CHRONIQUES À LA RADIO, SES ÉCRITS DANS LES MAGAZINES, SES CONFÉRENCES ET SA PARTICIPATION À DIVERSES ÉMISSIONS TÉLÉVISÉES.

ROSE-MARIE CHAREST PRÉSIDENTE DE L'ORDRE DES PSYCHOLOGUES DU QUÉBEC

Madame la Présidente, l'Ordre des psychologues du Québec compte plus de 8 000 membres. Dans quels milieux oeuvrent-ils ?

L'Ordre des psychologues du Québec regroupe plus de 8100 membres dont la vaste majorité exerce sa profession en pratique privée, dans le domaine de la santé ainsi que les services de santé des milieux médico-légal ou carcéral, au sein des institutions scolaires, ou encore dans les grandes entreprises.

La pratique privée joue un rôle au sein de la société, mais je suis heureuse de constater que le réseau public de santé embauche de plus en plus de psychologues. Je souhaite que les personnes de tous les niveaux de revenus puissent avoir accès à un psychologue.

Depuis le 27 juillet 2006, les nouveaux psychologues doivent détenir un doctorat en psychologie afin de pratiquer leur profession. Pourquoi ?

Il y a déjà une bonne partie des psychologues qui détiennent un doctorat. Les diplômes qui donnaient accès à l'Ordre des psychologues du Québec étaient des maîtrises ou des doctorats. À présent, nous demandons que les nouveaux psychologues aient complété une année d'internat avant d'entrer sur le marché du travail. Auparavant, les psychologues avaient déjà une bonne formation théorique, en plus des stages, mais ils devaient poursuivre leur supervision en cours de pratique.

De plus, les connaissances en psychologie se sont développées dans un plus grand nombre de secteurs et nous considérons que les psychologues doivent répondre à ces besoins de manière compétente dès leur entrée sur le marché du travail. Je tiens à spécifier que le doctorat demandé par l'Ordre des psychologues est un doctorat axé sur les compétences professionnelles, d'une durée approximative de 4 ans après le baccalauréat et non un Ph.D. comportant une thèse de grande ampleur et nécessitant 7 à 8 ans d'études après le baccalauréat.

Quelles sont les universités qui offrent cette formation et combien de nouveaux psychologues sont certifiés chaque année environ ?

Toutes les universités du Québec offrent une formation qui donne accès au permis de l'Ordre. Cependant, seulement quatre universités sur sept offrent les programmes professionnels plus courts, soit l'Université du Québec à Trois-Rivières, l'Université du Québec à Montréal, l'Université de Sherbrooke et l'Université Laval. En septembre 2007, il y a eu 250 nouvelles inscriptions dans les programmes québécois de psychologie, dont une centaine dans les programmes professionnels.

En quoi le nouveau *cursus* répond-t-il aux besoins de la profession et des clients ?

Nous avons axé le nouveau *cursus* sur le développement des compétences professionnelles. Nous voulons nous assurer qu'il y ait suffisamment de crédits universitaires dans les sept compétences suivantes : relations interpersonnelles, évaluation et diagnostic, intervention, recherche, éthique et déontologie, consultation, supervision.

En quoi consiste le projet de loi 50 ?

Le projet de loi 50 a donné suite aux recommandations d'un comité d'experts présidé par le docteur Jean-Bernard Trudeau et dont le mandat était de revoir les champs d'exercice des professions en santé mentale et en relations humaines, de réserver l'exercice de certaines activités à risque de préjudice comme la psychothérapie et de prévoir les modalités de son encadrement. Par conséquent, les champs d'exercice ont été revus pour être modernisés : ce qu'un psychologue fait maintenant, ce n'est pas ce qu'il faisait il y a 30 ans. Il en va de même, notamment, pour les travailleurs sociaux.

Concernant les activités réservées, il faut comprendre que présentement, pour les professionnels visés par cette modernisation, seul le titre professionnel est réservé. Cela signifie que quiconque peut exercer des activités relatives à la pratique de la profession de psychologue, comme la psychothérapie, en autant qu'il n'utilise pas le titre de psychologue. Cette activité, à l'instar de plusieurs autres exercées dans le domaine de la santé mentale et des relations humaines qui sont ciblées dans ce projet de loi, est à haut risque de préjudice pour la population. Il est donc essentiel que seuls les professionnels compétents puissent exercer en offrant les garanties et l'imputabilité du système professionnel.

En ce qui concerne la psychothérapie, le projet de loi propose d'en faire une activité réservée au psychologue et au médecin et, selon certaines conditions, à certains professionnels tels que le travailleur social, le thérapeute conjugal et familial, l'infirmière, le psychoéducateur, le conseiller en orientation et l'ergothérapeute, qui devront être membres de leur ordre professionnel. De plus, certains psychothérapeutes qui ne sont pas membres de ces ordres pourront être reconnus via une clause grand-père. Après l'adoption du projet de loi 50, ce sera l'Ordre des psychologues du Québec qui délivrera le permis de psychothérapeute. Non seulement le titre de psychothérapeute sera réservé, mais aussi l'activité.

En termes de formation et de champs de pratique, qu'est-ce qui distingue le psychologue québécois de ses homologues américains et européens ?

La majorité des états américains exigent un niveau doctoral pour pratiquer et plusieurs états exigent une année postdoctorale de pratique supervisée avant de décerner le permis permanent de pratique. En Europe, notamment en France, le titre de psychologue est accessible avec un niveau de maîtrise. Les candidats européens qui sollicitent une équivalence auprès de l'Ordre doivent souvent suivre un complément de formation. L'Ordre travaille présentement, de concert avec le ministère de l'Immigration et des Communautés culturelles et un partenaire universitaire, à mettre sur pied un programme de formation complémentaire adapté aux candidats formés à l'extérieur.

Est-il vrai qu'il y a moins de postes de psychologues dans nos hôpitaux qu'il y a 25 ans ?

Je ne crois pas. Nous constatons une augmentation de 3 % par année du nombre de psychologues qui

« La pratique privée joue un rôle au sein de la société, mais je suis heureuse de constater que le réseau public de santé embauche de plus en plus de psychologues. Je souhaite que les personnes de tous les niveaux de revenus puissent avoir accès à un psychologue. »

« Après l'adoption du projet de loi 50, ce sera l'Ordre des psychologues du Québec qui délivrera le permis de psychothérapeute. Non seulement le titre de psychothérapeute sera réservé, mais aussi l'activité. »

« La collaboration entre les psychologues et les médecins est naturelle et courante. Elle permet au patient de bénéficier d'un suivi cohérent. »

« Un professionnel rigoureux et compétent offre un traitement basé sur l'évaluation qu'il fait de chaque cas et ne peut pas vous promettre des résultats flamboyants. »

travaillent dans le réseau de la santé et des services sociaux. Avec le nouveau plan d'action en santé mentale, nous avons des raisons de croire qu'il y aura plus de psychologues en première ligne pour l'évaluation des troubles mentaux. La place des psychologues de première ligne en santé mentale est de plus en plus souhaitée.

Un psychologue pourrait-il améliorer la prise en charge des patients hospitalisés, d'un point de vue clinique et/ou budgétaire ?

Si le psychologue pouvait d'abord procéder à l'évaluation des troubles mentaux, et, s'il y a lieu, transférer les informations au psychiatre afin qu'il pose son diagnostic psychiatrique, cela pourrait augmenter l'efficacité du travail dans les hôpitaux. Pour ce qui est de la prise en charge de la psychothérapie et de l'ensemble des traitements psychologiques, les psychologues devraient pouvoir les initier de manière autonome comme ils le font en privé.

Les services des psychologues devraient permettre une prise en charge plus rapide des personnes aux prises avec des problèmes de santé mentale. Ainsi, on peut espérer qu'il sera moins nécessaire de recourir aux services de deuxième ou de troisième ligne puisque la prise en charge rapide empêchera que les situations se détériorent et que, par conséquent, le recours à l'hospitalisation devienne nécessaire. De plus, il est probable que la durée des hospitalisations sera plus courte, que les personnes obtiendront leur congé sans pour autant être laissées à elles-mêmes puisqu'elles disposeront de services en première ligne pour les aider et les soutenir. C'est du moins ce que vise le Plan d'action en santé mentale du MSSS.

Si le psychologue était davantage impliqué dans le traitement auprès du patient, ça pourrait alléger la tâche du psychiatre. D'ailleurs, la combinaison du Plan d'action en santé mentale et du projet de loi 50, qui reconnaissent tous deux les compétences des psychologues, donnera à ces derniers la possibilité de contribuer davantage en santé mentale et de soulager les médecins et psychiatres vers lesquels se tournent actuellement les patients.

Au quotidien, comment se vit l'interrelation psychologue et psychiatre ?

Ça va bien dans la mesure où les gens font équipe et se connaissent. Les difficultés interprofessionnelles, en général, se vivent entre des personnes qui n'ont pas encore travaillé ensemble et qui, par conséquent, ne sont pas en mesure de reconnaître les qualités et les compétences des autres. Quand les gens travaillent vraiment ensemble, chacun reconnaît les compétences de l'autre.

Comment qualifiez-vous la relation des psychologues avec les médecins de famille ?

La collaboration entre les psychologues et les médecins est naturelle et courante. Elle permet au patient de bénéficier d'un suivi cohérent. Le médecin qui doit prendre une décision concernant la médication ou l'arrêt de travail et le psychologue qui doit comprendre et choisir les cibles de traitement ont avantage à se parler. Tant dans ma propre pratique que depuis que je suis à la présidence de l'Ordre des psychologues du Québec, j'ai toujours beaucoup privilégié la collaboration entre les psychologues et les médecins. Le plan d'action en santé mentale mise d'ailleurs sur le tandem médecin-psychologue.

Quels conseils donneriez-vous au grand public afin d'éviter de consulter un charlatan ?

Ce serait de vérifier auprès de la personne son appartenance à un ordre professionnel. Actuellement, il est vrai qu'il existe des personnes qui sont compétentes et qui ne sont pas membres d'un ordre professionnel. Cependant, il est difficile pour le public de les différencier des charlatans. C'est ce que le projet de loi 50 vient clarifier. Tous les psychothérapeutes, autres que médecins et psychologues, devront détenir un permis qui spécifie leur profession ou leur formation d'origine (infirmière-psychothérapeute ou bachelier en sociologie – psychothérapeute). D'ici là, surtout si le psychothérapeute n'est pas membre d'un ordre, il est préférable de demander une référence et de s'assurer de la formation qu'il détient.

D'autre part, il faut se méfier de ceux qui vous promettent des résultats certains et universels. Si quelqu'un tient un discours voulant que sa technique fonctionne à tout coup, avec tous les cas, vous seriez en droit de croire que vous avez affaire à un charlatan. Un professionnel rigoureux et compétent offre un traitement basé sur l'évaluation qu'il fait de chaque cas et ne peut pas vous promettre des résultats flamboyants. ■

LANTUS SoloSTAR[MC] est maintenant offert au Canada

LANTUS aide les patients à atteindre leur taux cible d'HbA_{1C} de 7 %.

On a démontré que LANTUS pour administration uniquotidienne :

- permet d'obtenir une maîtrise efficace de la glycémie[1];
- est associé à une faible fréquence d'hypoglycémie (13,9 événements par année-patient dans le cadre d'une étude de 24 semaines)[1]*;
- est une insuline basale offrant un profil de concentration relativement constant[2†];
- possède un schéma d'administration souple : 1 fois par jour, à n'importe quel moment de la journée, à la même heure chaque jour[2].

LANTUS SoloSTAR : un nouveau stylo injecteur prérempli d'insuline LANTUS.

Conçu pour faciliter l'enseignement par les professionnels de la santé et l'utilisation par les patients.

LANTUS (insuline glargine injectable [ADN recombiné]) est un nouvel analogue de l'insuline humaine obtenu par recombinaison génétique pour administration uniquotidienne par voie sous-cutanée, indiqué dans le traitement des patients de plus de 17 ans atteints de diabète de type 1 ou de type 2 devant prendre de l'insuline basale (à action prolongée) afin de maîtriser leur glycémie. LANTUS est aussi indiqué dans le traitement des enfants atteints de diabète de type 1 devant prendre de l'insuline basale (à action prolongée) afin de maîtriser leur glycémie. L'innocuité et l'efficacité de LANTUS ont été établies chez l'enfant de plus de 6 ans.

LANTUS est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à l'insuline glargine ou à l'un des ingrédients entrant dans sa composition.

Comme dans le cas de toute autre préparation d'insuline, l'administration de LANTUS peut entraîner des réactions hypoglycémiques. L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus courant des insulines. Parmi les autres effets indésirables, on note les réactions allergiques, les réactions au point d'injection, la lipodystrophie, le prurit, les éruptions cutanées et la production d'anticorps. Les effets indésirables observés le plus fréquemment chez des enfants qui recevaient LANTUS durant un essai clinique ont été les infections (13,8 %), les infections des voies respiratoires supérieures (13,8 %), la pharyngite (7,5 %), la rhinite (5,2 %), la gastro-entérite (4,6 %) et la formation d'une masse au point d'injection (4,6 %). La fréquence rapportée des réactions hypoglycémiques graves s'établissait à 1,7 %.

La surveillance glycémique est recommandée pour tous les patients diabétiques. La dose d'insuline doit être adaptée en fonction de chaque patient.

La monographie de LANTUS est offerte sur demande et peut également être consultée sur le site Web de sanofi-aventis, à l'adresse suivante : **www.sanofi-aventis.ca**

† La signification clinique comparative n'a pas été établie. Courbe des concentrations de l'insuline glargine établie sur 24 heures.

Administration uniquotidienne

LANTUS® SoloSTAR[MC]

insuline glargine

L'OBJECTIF : ATTEINDRE LE TAUX D'HBA_{1C} CIBLE

Membre CCPP R&D

CDN.GLA.07.08.06F

Copyright © 2008 sanofi-aventis. Tous droits réservés.

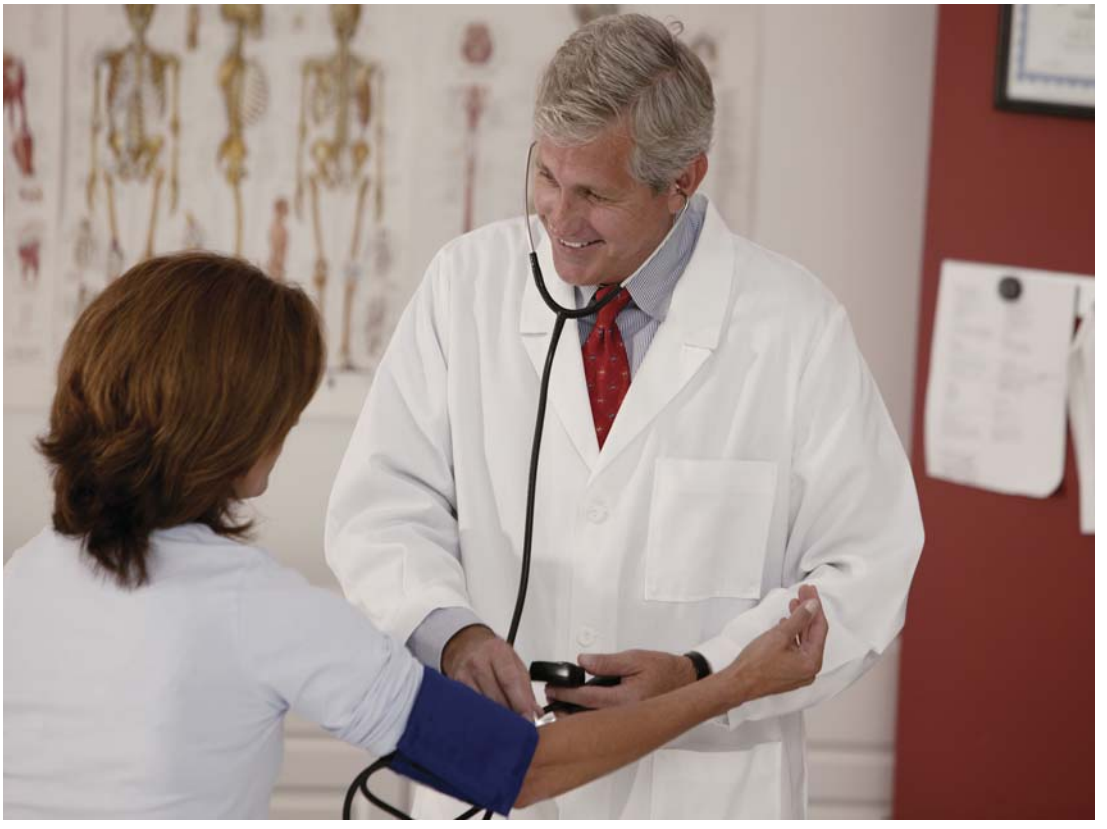
sanofi-aventis Canada Inc., Laval (Québec) H7L 4A8

sanofi aventis
L'essentiel c'est la santé.

Veuillez consulter le Résumé des renseignements posologiques à la page

PATHOLOGIE ET TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION

Pierre Larochelle,
MD, PhD, FRCPC
Directeur, Recherche Clinique
Institut de recherches
cliniques de Montréal &
Professeur titulaire,
Département de pharmacologie
Université de Montréal &
Chef, Service de médecine interne
Centre Hospitalier de
l'Université de Montréal



L'hypertension artérielle est bien connue comme étant un des facteurs de risque majeurs et modifiables de la maladie cardiovasculaire. Les autres facteurs de risque modifiables sont l'hypercholestérolémie, le tabagisme et le diabète. En 2002, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a aussi rapporté que l'hypertension artérielle demeurait le facteur de risque de mortalité le plus fréquent à travers le monde pour les maladies non infectieuses. La prévalence de l'hypertension artérielle est à la hausse pour différentes raisons telles l'augmentation de l'obésité, la consommation en sel, une certaine sédentarité et un vieillissement de la population.

DIAGNOSTIC D'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

Le diagnostic usuel de l'hypertension artérielle est défini comme étant une tension artérielle en clinique supérieure à 140 mmHg de systolique et 90 mmHg de diastolique. Un patient peut être hypertendu avec une tension artérielle diastolique inférieure à 90 mmHg, si la tension artérielle systolique est supérieure à 160 mmHg et est identifiée comme étant une hypertension artérielle systolique isolée. Pour le patient diabétique, le niveau de tension artérielle considéré comme étant élevé est de 130/80.

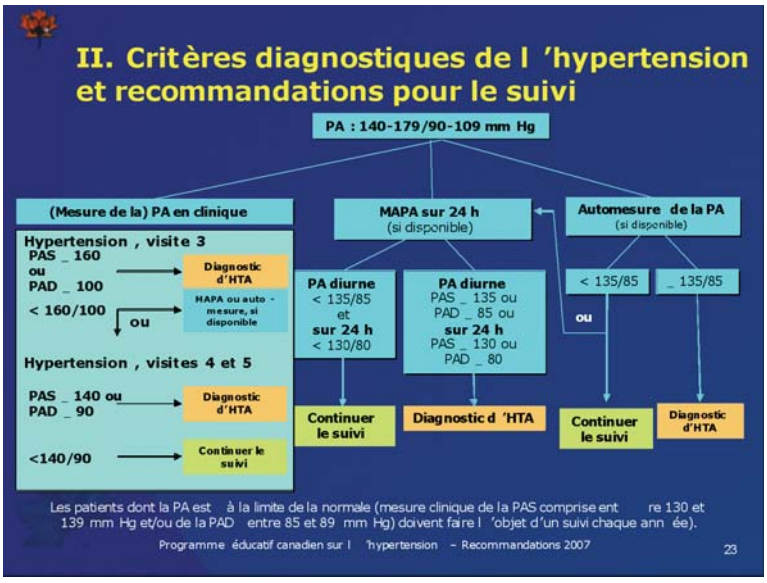
« Le diagnostic usuel de l'hypertension artérielle est défini comme étant une tension artérielle en clinique supérieure à 140 mmHg de systolique et 90 mmHg de diastolique. »

La Société canadienne d'hypertension artérielle a défini récemment de nouveaux critères diagnostiques pour l'hypertension artérielle.

Ce diagnostic peut être fait par la mesure de la tension artérielle en clinique, mais aussi par automesure à domicile, ou par appareil ambulatoire (MAPA). Le diagnostic est fait le plus fréquemment en clinique où il est d'ailleurs recommandé de mesurer la tension artérielle du patient à toutes les visites. La mesure doit être faite selon une technique standardisée bien décrite qui suppose que le médecin a un sphygmomanomètre calibré et un appareil automatique approuvé. Le diagnostic de l'hypertension est fait lorsque la tension artérielle demeure à des chiffres supérieurs à 90 mmHg durant plus d'une visite et ceci, selon le diagnostic décrit dans ce Tableau 1.

Depuis quelques années, d'autres méthodes d'enregistrement de tension artérielle sont acceptées pour faire le diagnostic d'hypertension artérielle.

Tableau 1



L'appareil ambulatoire de pression artérielle (MAPA) peut être utilisé pour faire le diagnostic, avec des critères qui indiquent une tension artérielle sur 24 heures plus élevée que 130/80. Plus facile d'utilisation, cependant, la technique d'enregistrement à domicile démontre aussi un diagnostic de tension artérielle élevée lorsque la mesure est supérieure à 135/85 avec un appareil automatique et une technique valide. Le diagnostic d'hypertension artérielle n'est pas fonction de l'âge mais varie si le patient présente un diabète ou une hypertension artérielle systolique isolée.

Un bilan de base d'investigation est recommandé, incluant une évaluation de la fonction rénale, une analyse d'urine, un bilan lipidique, une glycémie et un électrocardiogramme, et permet aussi d'évaluer le risque cardiovasculaire.

TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

Le traitement de l'hypertension artérielle est basé sur une approche initiale non pharmacologique. Cette approche non pharmacologique est résumée dans le Tableau 2.

Tableau 2

Impact sur la pression art érielle d 'adultes hypertendus de th érapies portant sur les habitudes de vie

Intervention	Quantit é	PAS/PAD
Réduction des aliments contenant du sodium ajout é	1,8g ou 78 mmol/jour	-5,1/-2,7
Perte de poids	par kg perdu	-1,1/-0,9
Alcool	- 3,6 verres/jour	-3,9/-2,4
Exercice	120-150 min/semaine	-4,9/-3,7
Régimes alimentaires	Régime DASH Sujets hypertendus Sujets normotendus	-11,4/-5,5 -3,6,/-1,8

Applying the 2005 Canadian Hypertension Education Program recomm endations: 3. Lifestyle modifications to prevent and treat hypertension Padwal R. et al. CMAJ • SEPT. 27, 2005; 173 (7) 749-751

Programme éducatif canadien sur l 'hypertension – Recommandations 2007 28

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

La majorité des patients hypertendus artériels au Canada, soit 90 %, ont d'autres facteurs de risque associés. Il est donc important d'entreprendre un traitement non seulement de l'hypertension artérielle, mais aussi des autres facteurs de risque de façon concomitante. Il est recommandé de suivre le patient aux deux mois lorsque nous voulons débuter un traitement pharmacologique ou non pharmacologique afin d'obtenir les valeurs cibles.

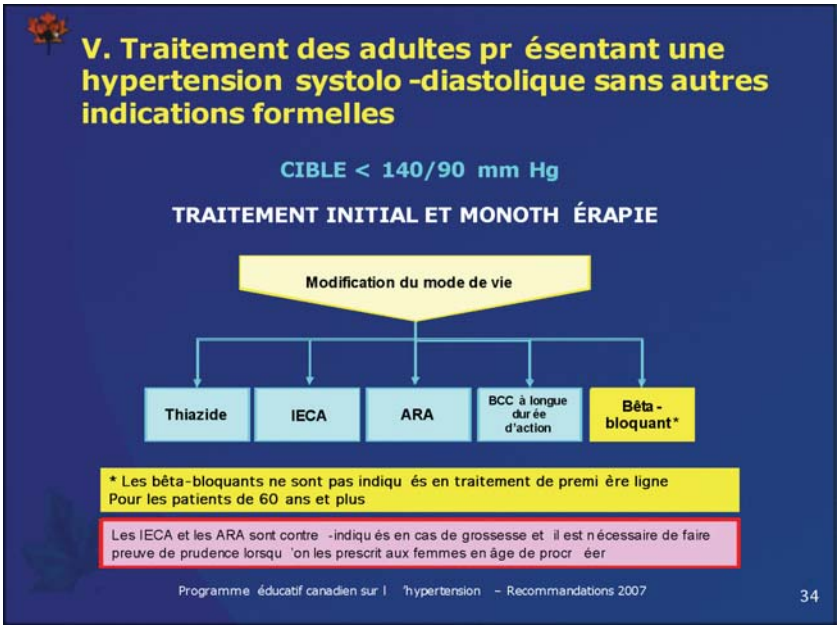
APPROCHE THÉRAPEUTIQUE

Quant au traitement pharmacologique, les lignes directrices canadiennes établies par le PECH (Programme Éducatif Canadien sur l'Hypertension) sont basées sur des données probantes pouvant supporter l'utilisation de certains types de médication. Les médicaments les plus couramment utilisés pour atteindre une tension artérielle inférieure à 140/90 sont les thiazides, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, les bloquants des canaux calciques à longue durée d'action ainsi que les bêta-bloquants. En ce qui concerne les bêta-bloquants, ces médicaments, qui ont été une des bases du traitement de l'hypertension artérielle durant de nombreuses années, ont perdu leur place prépondérante. Les données des protocoles de mortalité / morbidité ont démontré que chez les patients d'âge supérieur à 60 ans, ces médicaments ont une protection moindre contre les accidents vasculaires cérébraux lorsque comparés à d'autres types de médication. Il faut noter dans ces lignes directrices que les IECA et les ARA sont contre-indiqués en cas de grossesse et il est nécessaire de faire preuve de prudence lorsqu'on les prescrit aux femmes en âge de procréer.

En cas de non-réponse à la monothérapie, il est recommandé d'associer un autre médicament qui ferait partie de ces premières cinq classes de médicaments. Advenant que la tension artérielle ne soit toujours pas contrôlée, d'autres agents antihypertensifs peuvent être associés, tels les alpha-bloquants et les agents du système nerveux central. On doit cependant s'assurer que les bloquants calciques non dihydropyridines ne soient pas associés avec des bêta-bloqueurs, puisqu'ils seraient tous deux associés à un effet bradycardisant important et une réduction de la force de contraction.

L'hypertension artérielle résistante est une hypertension qui se maintient supérieure à 140/90 mmHg avec trois médicaments. Il faut s'assurer d'abord qu'il n'existe pas de phénomène du sarrau blanc, soit une hypertension artérielle isolée en clinique qui se normaliserait à l'extérieur, et qui peut être diagnostiquée par l'automesure à domicile ou par l'enregistrement de 24 heures de

Tableau 3



la tension artérielle. Les autres étiologies sont une hypertension artérielle associée à une non-adhérence au traitement, à une hypertension de type secondaire ou à des médicaments qui peuvent provoquer de l'hypertension. L'hypertension artérielle de type secondaire pourrait être une hypertension artérielle d'origine rénale ou rénovasculaire, une hypertension artérielle d'origine endocrinienne (hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, hypercorticisme, phéochromocytome) ou une hypertension artérielle d'origine centrale. Les médicaments les plus fréquemment associés à de l'hypertension sont les AINS, les contraceptifs, les décongestionnants, les sympathicomimétiques, la cocaïne, l'érythropoïétine, les IMAO et les inhibiteurs de la calcinurine.

Chez les patients hypertendus et diabétiques, le traitement est basé sur l'évaluation de la fonction rénale et la détermination de la présence ou l'absence de néphropathie. La néphropathie peut être mise en évidence par le dosage de l'albumine, du rapport albumine/créatinine dans l'urine, avec un rapport supérieur à 2 mg/mmol chez les hommes et 2,8 mg/mmol chez les femmes. Chez les patients qui n'auraient pas de néphropathie, le traitement est à base d'inhibiteurs d'enzyme de conversion de l'angiotensine ou un ARA en première ligne, ainsi que de diurétiques de type thiazidique ou bloquants des canaux calciques dihydropyridines aussi en première ligne. En cas de non-contrôle de la tension artérielle, une association de ces médicaments est recommandée afin de normaliser la tension artérielle à 130/80.

Pour des patients diabétiques, avec néphropathie, on recommande l'emploi d'un inhibiteur d'enzyme de conversion ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II à remplacer par un bloquant calcique à longue durée d'action ou un diurétique thiazidique si l'ARA ne peut être employé. Si la tension artérielle cible n'est pas obtenue, on suggère d'ajouter un diurétique thiazidique ou un bloquant calcique à longue durée d'action à l'IECA ou à l'ARA. Lorsqu'on emploie un IECA ou un ARA, on doit cependant surveiller étroitement le potassium et la créatinine chez les patients souffrant de maladie rénale. Il y a d'autres conditions cliniques qui nécessitent l'emploi de traitements spécifiques et on vous recommande de consulter les sites www.hypertension.ca ou de PECH (Programme d'Éducation Canadien en Hypertension artérielle) qui contiennent les lignes directrices pour le traitement de l'hypertension artérielle. ■

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

Pierre Nantel
Néphrologue
Hôtel-Dieu de Sorel

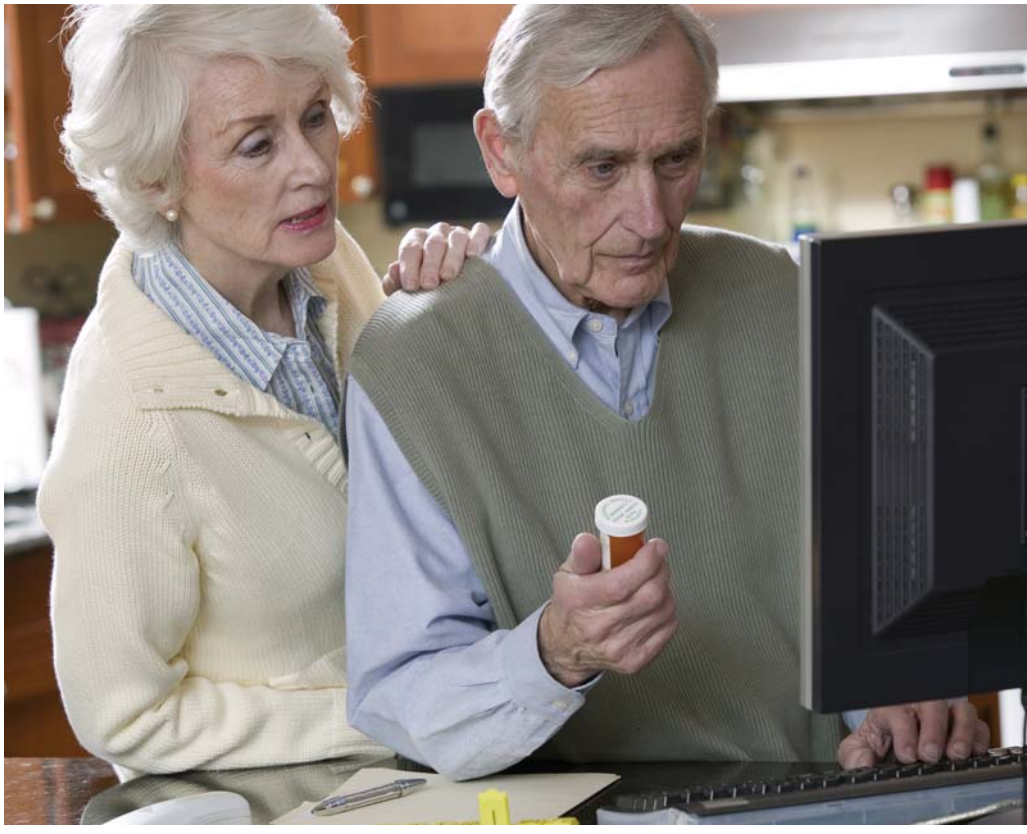
« Presque tous les diabétiques (>90 %) souffrent aussi d'hypertension artérielle. La pression artérielle est cette force qui pousse le sang dans les artères et, par le fait même, est responsable de la circulation sanguine. »

« L'hypertension est bien reconnue comme une cause majeure de problèmes cardiaques (angine, infarctus) et encore plus cérébraux (thrombose cérébrale avec paralysie…).

LE PATIENT HYPERTENDU ET DIABÉTIQUE

APPRENDRE QUE L'ON EST DIABÉTIQUE DOIT ÊTRE PERÇU COMME UNE FORT MAUVAISE NOUVELLE. ON SAIT, EN EFFET, QUE LE DIABÈTE EST À L'ORIGINE DE PLUSIEURS COMPLICATIONS VASCULAIRES QUI TOUCHENT DES ORGANES VITAUX COMME LE CŒUR, LE CERVEAU ET LES REINS ET QUE CES ATTEINTES PEUVENT ENTRAÎNER UNE MORT PRÉMATURÉE DE PLUSIEURS ANNÉES. EN PLUS, D'AUTRES ATTEINTES VASCULAIRES, SANS ÊTRE MORTELLES, RÉDUISENT DE FAÇON TRÈS MARQUÉE LA QUALITÉ DE VIE (CÉCITÉ, AMPUTATIONS DE MEMBRES, INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE, ETC.).

Les diabétiques n'arrivent pas à utiliser correctement le glucose, un sucre essentiel au fonctionnement de nos cellules. Le glucose, en provenance de l'alimentation, circule donc à des niveaux constamment élevés dans les vaisseaux sanguins. Ce sucre a la particularité de se fixer (se coller) de façon permanente, non seulement aux protéines circulantes, mais aussi à celles qui se trouvent dans les parois des artères. La présence anormale de ce glucose dans les parois interfère avec leur fonction normale et les artères ont tendance à se refermer et à se bloquer avec formation de caillots (thrombus). Ainsi, l'organe nourri par ces artères ne recevra plus le sang qui lui est nécessaire pour sa survie et il peut en « mourir ». On comprend que, lorsqu'il s'agit d'organes essentiels à la vie, les conséquences soient considérablement néfastes. Par ailleurs, on comprend également que pour éviter ces complications il faille maintenir les niveaux de glycémies à un niveau « normal » à l'aide de la diète, de l'exercice et des médicaments appropriés.



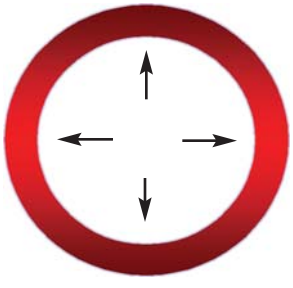
Malheureusement, les mauvaises nouvelles ne s'arrêtent pas là pour les diabétiques. Presque tous les diabétiques (>90 %) souffrent aussi d'hypertension artérielle. La pression artérielle est cette force qui pousse le sang dans les artères et, par le fait même, est responsable de la circulation sanguine. Cette force s'exerce non seulement vers l'avant, mais aussi vers l'extérieur sur les parois des artères. À chaque contraction du cœur, la pression dans les artères passe de la valeur diastolique (ex : 70) à la valeur systolique (ex : 120). Les parois artérielles sont conçues pour résister toute une vie à certains niveaux de pression et elles ne devraient pas s'endommager. Cependant, lorsque ces niveaux sont dépassés, des dommages en résultent et ceux-ci peuvent causer un rétrécissement des conduits artériels, voire la survenue de thromboses avec les mêmes conséquences que dans le diabète.

L'hypertension est bien reconnue comme une cause majeure de problèmes cardiaques (angine, infarctus) et encore plus cérébraux (thrombose cérébrale avec paralysie…). L'Organisation Mondiale de la Santé la considère comme la troisième cause de mortalité en importance dans le monde.

Pour la majorité des individus, les dommages vasculaires sont significatifs lorsque la pression artérielle dépasse 140/90 mmHg. Pour les diabétiques, c'est quelque peu différent car les vaisseaux artériels sont déjà endommagés

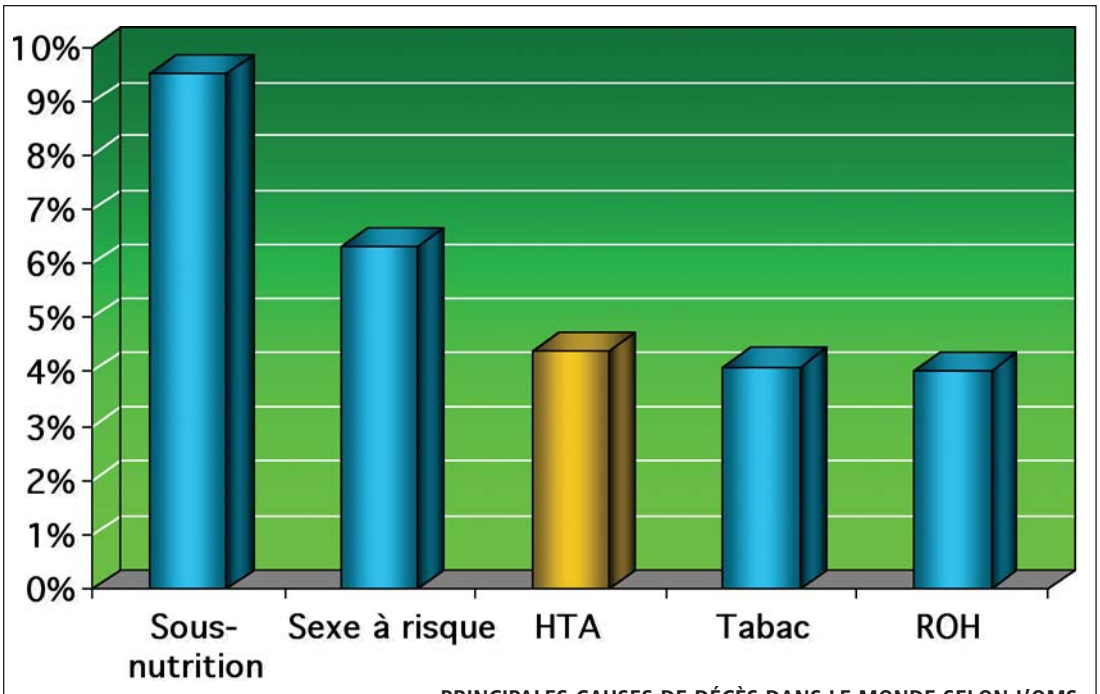
« Chez les diabétiques, on considérera comme hypertendu et on traitera les valeurs régulièrement supérieures à 130/80 mmHg. »

« La pratique régulière d'exercices physiques et une consommation de sel (chlorure de sodium) inférieure à 2,3 g/jour, peut permettre une réduction de la pression artérielle de jusqu'à 10/5 mmHg. »



LA PRESSION ARTÉRIELLE EST UNE FORCE QUI SE MANIFESTE SUR LES PAROIS DES ARTÈRES. À CHAQUE PULSATION CARDIAQUE, SA VALEUR PASSE DE LA DIASTOLIQUE À LA SYSTOLIQUE.

ORGANES CIBLES ENDOMMAGÉS À LA FOIS PAR L'HYPERGLYCÉMIE ET L'HYPERTENSION CHEZ LES DIABÉTIQUES



PRINCIPALES CAUSES DE DÉCÈS DANS LE MONDE SELON L'OMS

« Le patient diabétique ne doit pas se surprendre d'avoir à prendre une grande quantité de médicaments anti-hypertenseurs. »

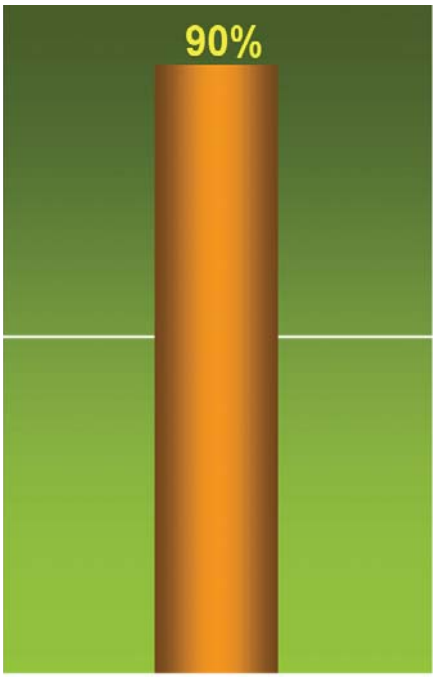
par les niveaux élevés de glycémie, tel qu'expliqué plus haut. Les artères sont donc plus sensibles à la pression et les dommages commencent à être significatifs au delà de 130/80 mmHg. Donc, chez les diabétiques, on considérera comme hypertendu et on traitera les valeurs régulièrement supérieures à 130/80 mmHg. On augmentera l'intensité du traitement jusqu'à ce que la pression descende en deçà de cette valeur.

Des études ont démontré que l'atteinte des valeurs de pression cibles permet une réduction de l'incidence des complications vasculaires encore plus impressionnante que celle des valeurs cibles de la glycémie. Le traitement de l'hypertension est donc un élément majeur sinon prioritaire pour la protection des organes, particulièrement chez les diabétiques.

La pratique régulière d'exercices physiques et une consommation de sel (chlorure de sodium) inférieure à 2,3 g/jour (équivalent à 1 cuillerée à thé/jour) peut permettre une réduction de la pression artérielle de jusqu'à 10/5 mmHg. Pour la majorité des diabétiques, cette réduction ne sera pas suffisante pour atteindre les valeurs cibles. On devra alors recourir à un traitement pharmacologique.

Il existe plusieurs classes d'anti-hypertenseurs efficaces qui agissent par des mécanismes différents, mais souvent complémentaires. Ce

« On a démontré, chez les diabétiques hypertendus, que certaines classes d'anti-hypertenseurs semblaient démontrer une protection particulière et en sus de celle reliée à la baisse de pression artérielle. »



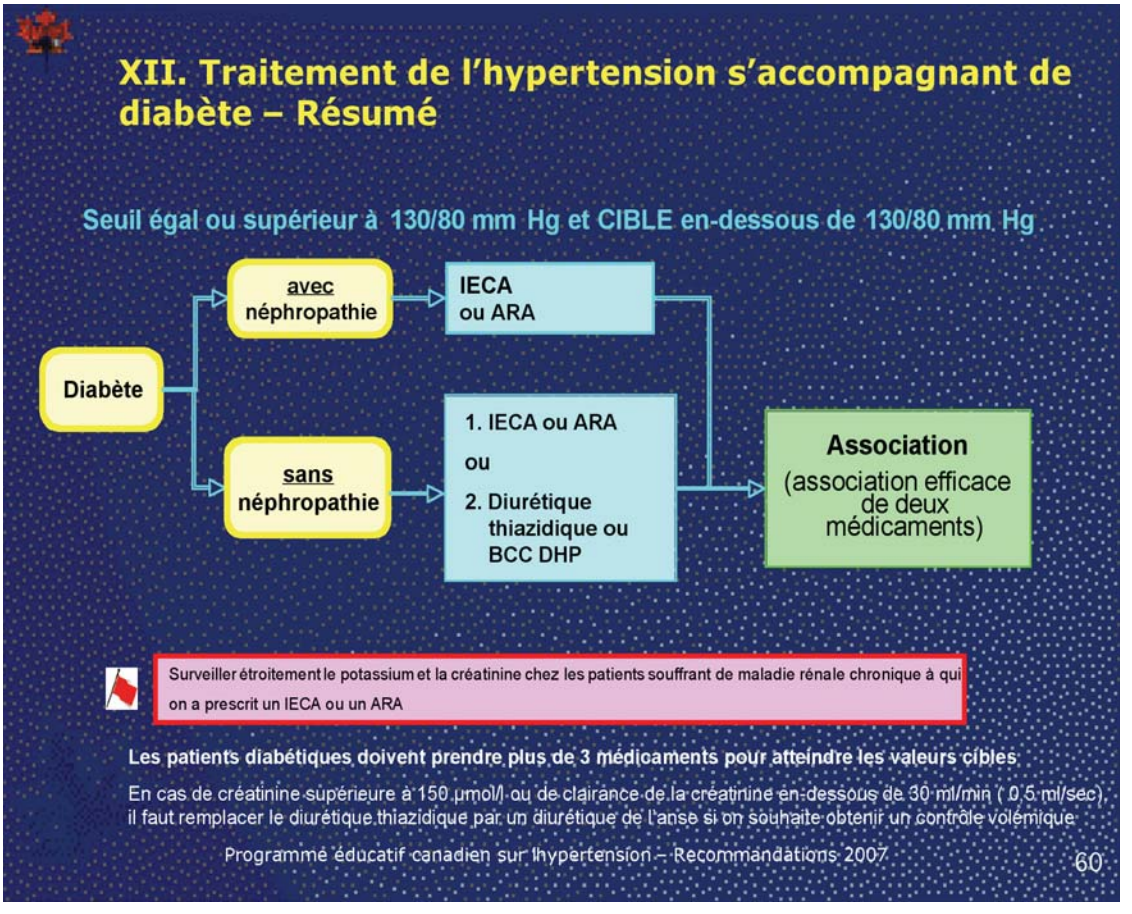
PRÉVALENCE DE L'HYPERTENSION CHEZ LES DIABÉTIQUES DE TYPE 2

dernier point est important car, tel un médicament, quelle que soit sa classe, il ne réussit généralement et au mieux qu'à abaisser la pression de 15-20/8-14 mmHg. Dans bien des cas, cela non plus ne suffira pas, et on sait que l'on devra utiliser des associations de plusieurs classes d'anti-hypertenseurs (2 à 4) pour parvenir au résultat escompté. Le patient diabétique ne doit pas se surprendre d'avoir à prendre une grande quantité de médicaments anti-hypertenseurs.

On a démontré, chez les diabétiques hypertendus, que certaines classes d'anti-hypertenseurs semblaient démontrer une protection particulière et en sus de celle reliée à la baisse de pression artérielle. En effet, les agents qui contrecarrent les effets de l'angiotensine 2, soit les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) réduisent les risques d'insuffisance rénale avec une efficacité supérieure à celle des autres classes d'anti-hypertenseurs et ce, pour la même valeur de pression artérielle obtenue.

Certaines études laissent croire que l'on peut même prévenir la survenue de ces complications. On croit donc que, dès le début, tout traitement de l'hypertension chez les diabétiques devrait inclure un médicament de l'une de ces classes (IECA ou ARA). Peut-être même que l'association de ces deux classes serait encore plus efficace, au moins pour la protection rénale.

« On croit donc que, dès le début, tout traitement de l'hypertension chez les diabétiques devrait inclure un médicament de l'une de ces classes (IECA ou ARA). Peut-être même que l'association de ces deux classes serait encore plus efficace, au moins pour la protection rénale. »



EN CONCLUSION LES POINTS À RETENIR :

1. L'hypertension constitue un contributeur majeur aux complications cardiovasculaires et rénales du diabète.
2. La majorité des diabétiques de type 2 sont hypertendus.
3. La définition de l'hypertension chez le diabétique est une TA > 130/80.
4. Chez tous les diabétiques, on doit mettre en œuvre les moyens non pharmacologiques et pharmacologiques nécessaires pour abaisser la pression artérielle en deçà de la valeur de 130/80.
5. Si un traitement pharmacologique doit être utilisé, s'assurer qu'un IECA ou un ARA en fasse partie dès le départ. ■

On suit votre rythme

MEILLEUR RAPPORT QUALITÉ/PRIX

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

DALE·PARIZEAU LM
Cabinet de services financiers
www.dplm.com/fmoq

RECOMMANDÉ PAR LA FMOQ
25 ANS DE PARTENARIAT

Marcel Lebel,
MD, FRCP, néphrologue, CHUQ – L'Hôtel-Dieu de Québec

QUOI DE NEUF DANS LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE?

Le traitement de l'hypertension artérielle a fait de grands progrès au cours des dernières décennies, surtout avec l'arrivée des bloquants du système rénine-angiotensine, tels les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IECA) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA). Ces agents ont non seulement permis de mieux maîtriser l'hypertension artérielle, mais aussi de diminuer de façon significative la mortalité et la morbidité cardiovasculaire. Plus de dix ans après l'arrivée des ARA, une nouvelle classe d'antihypertenseurs agissant aussi sur le système rénine-angiotensine est maintenant disponible, soit les inhibiteurs directs de la rénine (IDR).

La Figure 1 résume les différentes étapes de la cascade du système rénine-angiotensine. La rénine agit au niveau de son substrat (l'angiotensinogène) pour former l'angiotensine I. Cette dernière molécule est clivée par l'enzyme de conversion pour former l'angiotensine II qui exerce ses effets au niveau des organes cibles (les reins, le cœur, les vaisseaux et le cerveau). Le blocage du système renine-angiotensine par les IECA ou les ARA entraîne, par un mécanisme de rétro inhibition, une augmentation compensatoire de la rénine (Figure 1).

DÉCOUVERTES RÉCENTES SUR LE SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE

Antérieurement, on ne connaissait pas d'action à l'enzyme rénine autre que celle de cliver l'angiotensinogène. Récemment, un récepteur prorénine-rénine a été identifié et cloné. Ce récepteur est présent dans plusieurs organes, soit le cœur, le cerveau, les reins, le placenta et le foie. Cette découverte soulève la possibilité d'une action directe de la rénine au niveau cellulaire indépendamment de la formation d'angiotensine II. L'activation de ce récepteur prorénine-rénine (Figure 2) peut enclencher les voies de signalisation intracellulaire impliquées dans la prolifération cellulaire et l'hypertrophie. Par exemple, l'activation *in vitro* du récepteur prorénine-rénine dans les cellules mésangiales humaines augmente le niveau de facteurs pro-

« Comme la plupart des patients ont besoin de plus d'un antihypertenseur pour maîtriser leur hypertension, il est important de savoir si le nouvel antihypertenseur est efficace en combinaison avec les autres agents disponibles. »

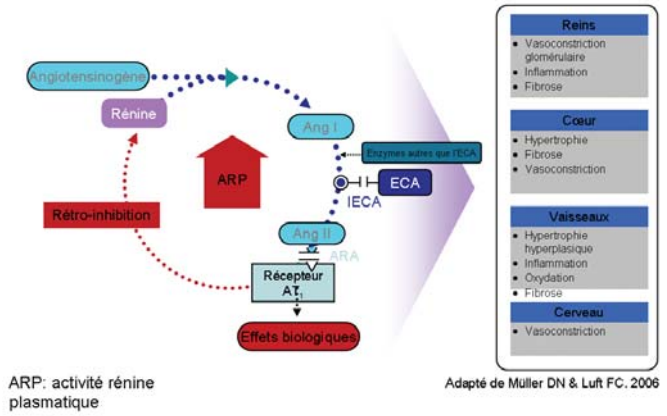


Figure 1. Schéma montrant les différentes étapes de la cascade du système rénine-angiotensine. Le blocage de ce système par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IECA) ou par les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARA) entraîne, par rétro inhibition, une augmentation de la rénine.

fibrotiques tels que l'activateur-inhibiteur 1 du plasminogène (PAI-1). L'augmentation de PAI-1 est associée à un plus grand risque d'infarctus du myocarde, de syndrome métabolique, d'athérosclérose et de néphropathie diabétique. Il existe donc un intérêt clinique à bloquer directement l'enzyme rénine.

L'INHIBITEUR DIRECT DE LA RÉNINE (IDR) : UNE NOUVELLE CLASSE D'ANTIHYPERTENSEURS

Grâce aux nouvelles méthodes de synthèse chimique, le premier IDR, l'aliskiren, a été développé. Cet antihypertenseur est maintenant commercialement disponible au Canada sous le nom de Rasilez® (150 et 300 mg). Ce nouveau médicament agit au début de la cascade en se liant à la rénine et, par conséquent, empêche la formation de l'angiotensine I et II.

PHARMACOCINÉTIQUE

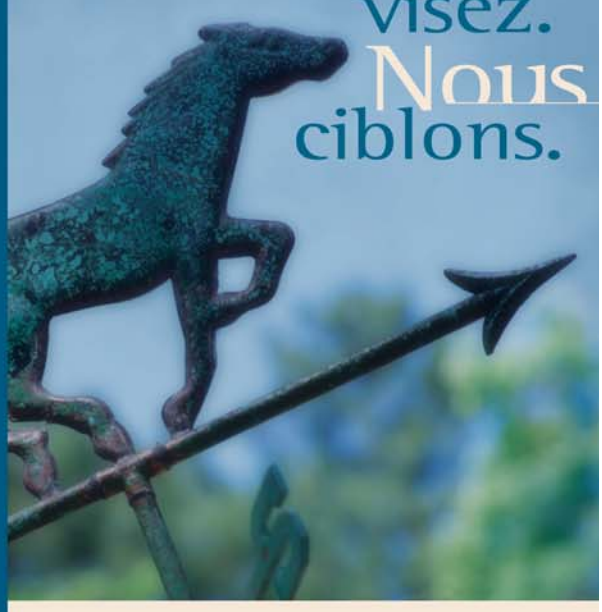
L'aliskiren possède une demi-vie d'environ 40 heures, ce qui lui assure une efficacité sur 24 heures pour une prise unique quotidienne. Bien que la biodisponibilité soit faible (2,6 %), les concentrations atteintes sont suffisantes pour exercer un effet antihypertenseur puissant. La concentration plasmatique maximale (Cmax) est atteinte dans un délai de 1 à 3 heures. La concentration plasmatique à l'état d'équilibre est atteinte après 5 à 7 jours. L'aliskiren est essentiellement éliminé dans les selles sous forme inchangée et environ 0,6 % de la dose se retrouve dans les urines. En théorie, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en insuffisance rénale et hépatique, ou chez les personnes âgées.

EFFICACITÉ EN MONOTHÉRAPIE

Les études cliniques indiquent que l'aliskiren est un agent efficace à la dose de 150 et de 300 mg. La réponse est proportionnelle à la dose et peut atteindre en moyenne une baisse de 10 - 11 sur 6 - 8 mm de mercure. Il est important de souligner que ni le sexe ni l'âge où la condition (diabète, obésité et fonction rénale altérée) n'ont d'effet sur la réponse antihypertensive.

EFFICACITÉ EN COMBINAISON

Comme la plupart des patients ont besoin de plus d'un antihypertenseur pour maîtriser leur hypertension, il est important de savoir si le nouvel antihypertenseur est efficace en combinaison avec les



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

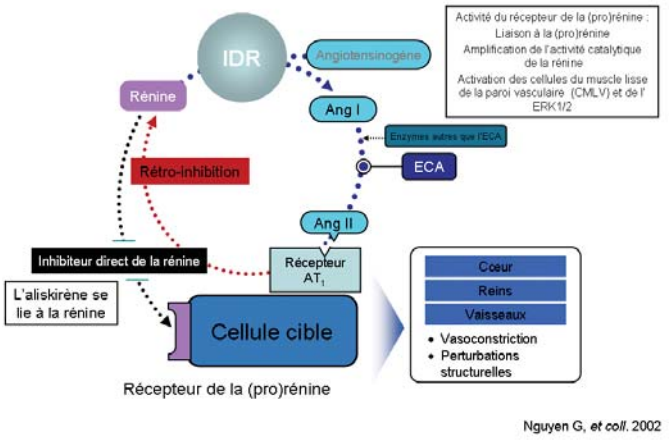


Figure 2. L'aliskiren, un inhibiteur direct de la rénine (IDR), se lie à la rénine pour empêcher la formation de l'angiotensine I et II. Cet IDR bloque aussi l'action de la rénine au niveau du récepteur de la (pro)rénine et, par le fait même, ses effets néfastes au niveau des cellules cibles.

autres agents disponibles. Des études ont donc été menées en combinaison avec l'amlodipine (Norvasc®), le ramipril (Altase®), l'hydrochlorothiazide (Hydrodiuril®) et le Valsartan (Diovan®).

Ces études cliniques ont montré que l'aliskiren, en association avec ces molécules, possède un effet additif, soit une réduction supplémentaire et significative de la pression artérielle systolique et diastolique. L'hyperkaliémie (en haut de 5,5 mmol/L) s'est avérée plus fréquente lorsque l'aliskiren a été associé à un IECA ou un ARA, ce qui témoigne d'un blocage plus complet du système rénine-angiotensine que l'effet de l'un ou l'autre agent administré seul. Cet effet sur la kaliémie est comparable à celui observé lors de l'association d'un IECA et d'un ARA.

INNOCUITÉ

Au chapitre des effets secondaires, les études démontrent un profil semblable à celui du placebo jusqu'à la dose de 300 mg/jour. Un taux plus fréquent de diarrhée a été rapporté à la dose de 600 mg, soit une dose supérieure à celle recommandée dans la monographie. En monothérapie, l'aliskiren est associée à une incidence moindre de toux comparativement au ramipril administré seul.

POTENTIEL DE PROTECTION DES ORGANES CIBLES

Des études à double insu, à répartition aléatoire et contrôlées contre placebo, ont été menées chez les patients hypertendus insuffisants cardiaques (ALOFT) et chez les diabétiques porteurs de néphropathie (AVOID). Ces deux études sont terminées et ont été rapportées sous forme de résumés. Par exemple, les résultats d'AVOID, présentés au dernier congrès de la Société américaine de néphrologie, montrent une réduction additionnelle de 20 % de la protéinurie lorsqu'ajouté à un ARA. Une autre étude (ALTITUDE) est en cours sur une population de 8 600 patients pour démontrer que l'aliskiren peut diminuer la morbidité et la mortalité à long terme (4 ans).

RÉSUMÉ

La caractérisation du récepteur prorénine-rénine représente une percée majeure dans la physiologie du système rénine-angiotensine. L'aliskiren, le premier de la classe des IDR, est maintenant commercialisé sous le nom de Rasilez®. Cet antihypertenseur est efficace aussi bien en monothérapie qu'en combinaison avec les principales classes d'antihypertenseurs. Son effet est soutenu sur 24 heures pour une prise unique quotidienne. Son innocuité est comparable au placebo. Les études pour déterminer si l'aliskiren a des effets protecteurs sur le système cardiovasculaire et si ce nouvel agent réduit la morbidité et la mortalité au-delà de la pression artérielle restent à venir. Cette nouvelle classe d'antihypertenseurs augmentera nos connaissances sur le système rénine-angiotensine tout en apportant un outil additionnel à l'arsenal actuel pour maîtriser l'hypertension artérielle. ■

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.

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.

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®.

[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

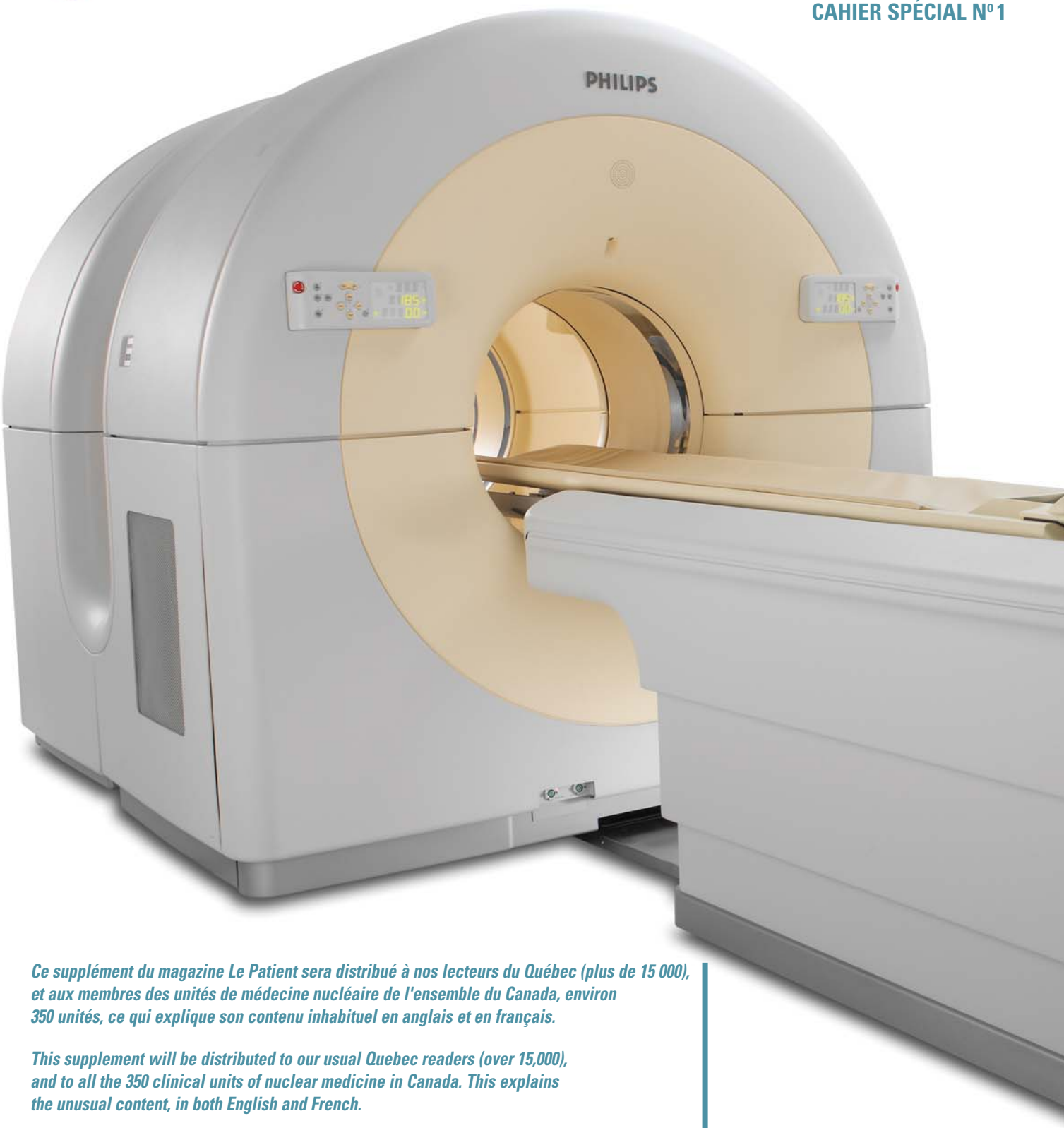
SCHERING CANADA INC.
3535, route Transcanadienne, Pointe-Claire (Québec) H9R 1B4

La perfusion au service des patients

Remicade®
INFLIXIMAB

MÉDECINE NUCLÉAIRE

CAHIER SPÉCIAL Nº 1



Ce supplément du magazine Le Patient sera distribué à nos lecteurs du Québec (plus de 15 000), et aux membres des unités de médecine nucléaire de l'ensemble du Canada, environ 350 unités, ce qui explique son contenu inhabituel en anglais et en français.

This supplement will be distributed to our usual Quebec readers (over 15,000), and to all the 350 clinical units of nuclear medicine in Canada. This explains the unusual content, in both English and French.

François Lamoureux, m.d.,M.Sc.
président du comité aviseur
Chairman of the advisatory board

LA SCINTIGRAPHIE VENTILATION/PERFUSION PULMONAIRE ET LE DIAGNOSTIC DE L'EMBOLIE PULMONAIRE : UN CLASSIQUE REVU ET AMÉLIORÉ

Michel Picard, MD, F.R.C.P.C.
CHUM Saint-Luc

Professeur agrégé de clinique
Département de radiologie,
radio-oncologie et médecine nucléaire

Directeur du programme
de médecine nucléaire
Université de Montréal

L'embolie pulmonaire, l'occlusion d'une artère pulmonaire (principale, lobaire, segmentaire ou sous-segmentaire) par un caillot sanguin, est une pathologie relativement fréquente. Aux États-Unis on rapporte 650 000 cas par an, soit un taux de 1/418 de population ou 0,24 %. Au Canada, ceci équivaut à un peu plus de 75 000 embolies pulmonaires sur une base annuelle. L'incidence est croissante avec l'âge et est particulièrement élevée en post-opératoire (environ 1/1000 en bas de 17 ans, mais 11/1000 au-delà de 85 ans). Parmi les autres facteurs prédisposants reconnus, mentionnons la grossesse et le *post-partum*, toutes les causes d'immobilisation, les néoplasies, l'obésité, la prise d'œstrogènes, l'insuffisance veineuse et cardiaque, de même que diverses coagulopathies dont principalement les déficits en antithrombine III, en protéine S et C, de même que la mutation du gêne du facteur V de Leiden.

Le diagnostic de l'embolie pulmonaire demeure encore difficile en clinique en raison de la non-spécificité des signes et des symptômes (**Tableau 1**). Un diagnostic précoce est cependant primordial, car quoique l'embolie pulmonaire mineure peut se résoudre souvent sans séquelles à long terme, l'embolie pulmonaire n'est pas exempte de complications potentielles et demeure une cause importante de mortalité hospitalière (**Tableau 2**). Par ailleurs, l'anticoagulathérapie ne doit pas être entreprise à la légère puisque des hémorragies sérieuses peuvent survenir chez 3 % des patients en dedans de 6 mois et que 1 % de ces hémorragies peuvent s'avérer mortelles.

Un bon test de dépistage et de diagnostic est donc essentiel. Un tel test se doit d'être le moins invasif possible tout en étant le plus sensible possible et en ayant une spécificité adéquate. Quatre-vingts pour cents (80 %) ou plus des embolies pulmonaires auraient pour origine une thrombophlébite des membres inférieurs. Dans ce contexte, l'écho-Doppler des membres inférieurs a été envisagé comme test de dépistage, mais sa sensibilité pour l'embolie pulmonaire est de l'ordre de 50 % à 55 %. Un Doppler négatif ne permet donc pas d'exclure une embolie pulmonaire. Le dosage sanguin des D-dimères (protéine libérée en circulation suite à la biodégradation de la fibrine des caillots sanguins) s'est développé pour fins de dépistage de la maladie thrombo-embolique (tant la thrombose veineuse que l'embolie pulmonaire). La sensibilité des tests quantitatifs (méthode ELISA ou similaire) est exquise mais la spécificité est pauvre (de l'ordre de 40 %), particulièrement chez le patient âgé, hospitalisé, infecté, cancéreux ou en phase post opératoire récente. Ceci limite donc grandement l'utilisation des D-dimères pour une grande partie de la clientèle cible de l'embolie pulmonaire.

Au plan macroscopique, l'embolie pulmonaire se caractérise par une ou plusieurs régions triangulaires à base pleurale (pointe de tarte) où la perfusion est absente (occlusion d'un vaisseau par un caillot et déficit perfusionnel distal subséquent) mais où la ventilation est essentiellement préservée. Dans ce contexte, la médecine nucléaire joue depuis longtemps un rôle apprécié dans le diagnostic de l'embolie pulmonaire grâce à la scintigraphie de ventilation/perfusion pulmonaire (V/Q) qui permet de mettre en évidence ces régions où la perfusion est absente, mais où la ventilation est préservée.

Classiquement, l'étude de ventilation s'effectue en faisant respirer au patient du xénon-133, un gaz noble qui permet d'objectiver l'état de ventilation de l'ensemble des plages pulmonaires. L'étude de perfusion s'effectue avec des macro-agrégats d'albumine (MAA) marqués au technétium. L'injection de 200 000 à

Tableau 1
SIGNES ET SYMPTÔMES ASSOCIÉS AUX EMBOLIES PULMONAIRES

Symptômes	%	Signes	%
Dyspnée	80	Tachypnée	95
Douleur thoracique	75	Râles bronchiques	60
Toux	55	B2 pulmonaire	55
Angoisse	40	Tachycardie	50
Hémoptysie	30	Température > 37,8	40
Sueurs	20	Choc	15

Adapté de Bell et al Am J Medicine (1977) 62 :355-360

Tableau 2
COMPLICATIONS POTENTIELLES DE L'EMBOLIE PULMONAIRE

- Choc
- Coma
- Hypertension pulmonaire à long terme
- Défaillance cardiaque
- Décès :
  - jusqu'à 10 % en moins de 1 heure si embolie massive
  - jusqu'à 8 % même après diagnostic et traitement établis
  - jusqu'à 30 % si diagnostic non établi

700 000 particules de MAA, dont le diamètre en moyenne oscille entre 10 et 50 microns, induit une occlusion temporaire d'artérioles pulmonaires. Une telle induction d'embolies pulmonaires microscopiques permet de vérifier la perméabilité de l'ensemble de l'arbre artériel pulmonaire tout en respectant la sécurité du patient. En effet on obtient une occlusion temporaire de seulement 1-2 artérioles sur 1000 et par la suite la biodégradation des MAA est assurée par les mécanismes normaux de défense de l'organisme (demi-vie biologique des MAA 2-6 heures). Un caillot obstruant une artère pulmonaire segmentaire ou autre se manifestera par une pointe de tarte plus ou moins large d'amputation de la perfusion.

Historiquement, la probabilité d'embolie pulmonaire était déterminée selon les critères du PIOPED (*Prospective Investigation Of Pulmonary Embolism Diagnosis*) selon lesquels la probabilité d'embolie va croissante avec le nombre et le volume des déficits ventilés mais non perfusés.

Une étude V/Q rapportée normale correspond à une absence de maladie embolique, ce qui permet de ne pas traiter le patient et d'éviter les risques inhérents au traitement. Une étude V/Q rapportée haute probabilité correspond à un risque d'embolie de plus de 87 %, ce qui, à moins de contre-indication majeure à l'anticoagulothérapie, justifie de débuter le traitement. Il va de soi que toute une gamme intermédiaire de probabilité existe.

Une étude V/Q dite de faible probabilité correspond, lorsque le lecteur de l'étude possède un bon niveau d'expérience, à un risque embolique de 10 % ou moins. Même si des études rétrospectives ont démontré qu'en de tels cas le risque associé de mortalité était quasi nul, un tel taux d'embolie (10 %) est considéré par plusieurs comme trop élevé pour s'abstenir de traiter. Aussi a-t-on cherché à accroître l'efficacité diagnostique de la scintigraphie V/Q.

Pour cela, dès les années 80, certains avaient déjà commencé à explorer la tomographie isotopique aux MAA (SPECT : *Single Photon Emission Computed Tomography*) comme moyen d'accroître la détection des déficits perfusionnels. Ainsi, dans un modèle animal chez le chien, Osborne a démontré une amélioration sensible de la détection des déficits (7/10 en planaire conventionnel versus 10/10 en tomographie). Dans un modèle informatique, Magnussen a démontré une bien meilleure précision dans la détermination de la taille des déficits segmentaires (planaire 51 % versus 97 % en tomographie).

L'application clinique de la V/Q en mode tomographique a toutefois tardé à s'implanter en raison de l'absence de traceur approprié pour obtenir une étude tomographique de la phase ventilatoire de l'étude. En effet, le xénon-133 entre et ressort rapidement des poumons, ce qui ne permet pas d'obtenir une phase d'équilibre de concentration pulmonaire du traceur qui soit suffisamment longue pour l'obtention d'une étude tomographique.

Avec la venue des aérosols technétiés et surtout le Technegaz, une telle possibilité existe maintenant. Dans une micro-fournaise, une cible de carbone est vaporisée dans une atmosphère d'argon pour produire des particules ultrafines de carbone (de l'ordre d'environ 0,1 micron) marquées au technétium-99m qui vont, après refroidissement, pouvoir être respirées par les patients et se distribuer au sein des poumons proportionnellement au débit respiratoire régional. On procède alors à une seconde étude tomographique (Tc-99m MAA) pour déterminer la perfusion régionale. Ces deux études tomographiques peuvent alors être spatialement réalignées afin de mettre plus facilement en évidence toute zone pulmonaire ventilée mais non perfusée (embolie).

Pour preuve de la meilleure performance clinique de la tomographie, je me contenterai de vous référer aux images 1 et 2 du présent article qui mettent bien en lumière la facilité accrue de détection des embolies pulmonaires en tomographie chez ce patient de 58 ans avec douleur thoracique droite et des D-dimères très élevés à plus de 2000. En planaire (**Image 1**), on peut soupçonner une zone hypoperfusée à la base droite, mais celle du sommet gauche n'est pas aussi évidente, la tomographie (**Image 2**) fait ressortir plus nettement ces anomalies avec un meilleur degré de certitude. De plus, grâce aux coupes transverses, on peut reconstruire une image tridimensionnelle (3D) des études tomographiques. Ceci résulte

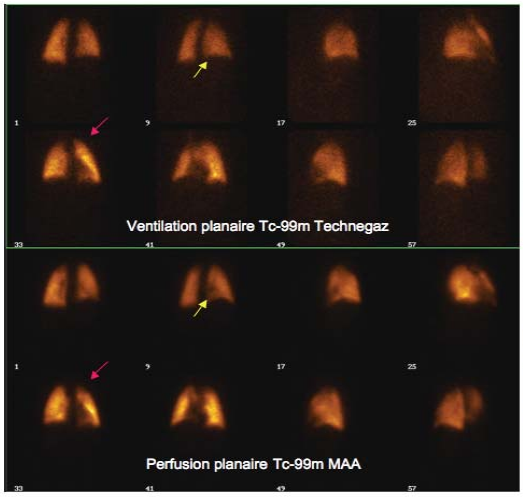


Image 1

Patient de 58 ans avec douleur thoracique droite et D-Dimères à plus de 2000

Étude V/Q en mode planaire

Étude de ventilation au Tc-99m Tecgnegaz normale sans déficit focal

Étude de perfusion aux Tc-99m MAA (macro-agrégats d'albumine) Zone hypoperfusée au versant postérieur de la base pulmonaire droite (flèche jaune) et au sommet gauche (flèche rose) Ces déficits sont normalement Ventilés.

Ces déficits quoique perceptibles, ne sont pas aussi nets qu'en tomographie (image 2)

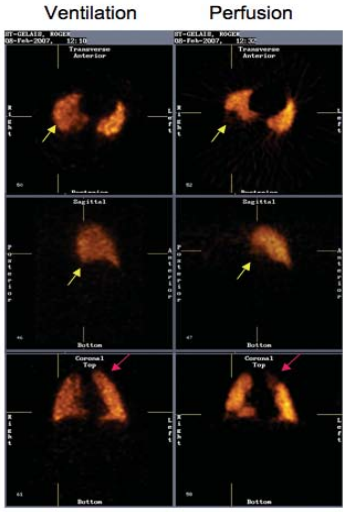


Image 2

Patient de 58 ans avec
douleur thoracique droite et
D-Dimères à plus de 2000

Étude V/Q en mode tomographique
Des coupes transverses, sagittales et coronales
sont disponibles.

Étude de ventilation au Tc-99m Tecgnegaz
(colonne 1) normale au sommet gauche (flèche rose) et
à la base droite (flèche jaune)

Étude de perfusion aux Tc-99m MAA
(macro-agrégats d'albumine) (colonne 2)
Zone nettement hypoperfusée au versant
postérieur de la base pulmonaire droite (flèche jaune)
et au sommet gauche (flèche rose)
Ces déficits sont normalement ventilés.

Ces déficits sont bien plus nets qu'en mode planaire
(image 1).

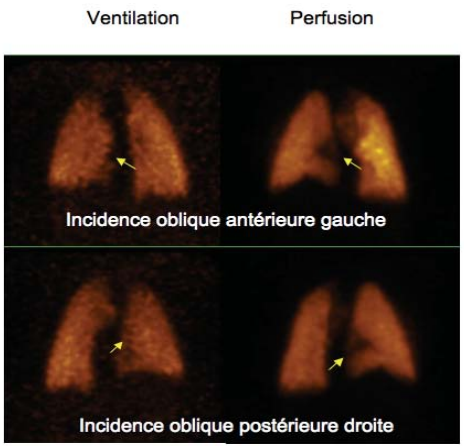


Image 3

Reconstruction tridimensionnelle (3D)

Étude V/Q en mode tomographique
Reconstruction tridimensionnelle (3D)
à partir des coupes transverses des
acquisitions tomographiques.

Étude de ventilation au Tc-99m Tecgnegaz
(colonne 1) normale au lobe inférieur droit.

Étude de perfusion aux Tc-99m MAA
(macro-agrégats d'albumine) (colonne 2)
Zone nettement hypoperfusée au versant
postérieur de la base pulmonaire droite au
segment supéro-dorsal du lobe inférieur
droit (flèche jaune).

Identification d'une embolie pulmonaire
clairement segmentaire.

en des images pseudo-planaires qui font nettement ressortir les déficits avec une meilleure précision que les images planaires elles-mêmes (**Image 3** : déficit au segment supéro-dorsal du lobe inférieur droit à la perfusion avec ventilation normale).

En tomographie, il est plus facile de comparer directement la ventilation et la perfusion régionale du poumon, que ce soit au niveau segmentaire ou même sous-segmentaire. On ne se réfère plus aux critères PIOPED et on ne parle donc plus de probabilité d'embolie. On tranche déficit par déficit quant à savoir si une zone non perfusée est normalement ventilée et représente une embolie pulmonaire.

Une étude récemment effectuée au Québec par notre collègue le Dr Michel Leblanc de l'Université de Sherbrooke démontre une excellente valeur prédictive négative de la scintigraphie V/Q en mode tomographique. En effet, sur une population de 405 patients référés pour exclusion de la présence d'embolie pulmonaire, la scintigraphie V/Q SPECT a fait preuve d'une valeur prédictive négative globale de 98,5 %. Nos propres données préliminaires basées sur 224 patients référés au département de médecine nucléaire du CHUM St-Luc pour exclusion d'embolie pulmonaire donnent une valeur prédictive positive de 96 % et des sensibilités, spécificités et valeurs prédictives négatives toutes supérieures à 98 %, contribuant à augmenter grandement notre confiance en la scintigraphie V/Q pour le diagnostic de l'embolie pulmonaire.

English summary

VENTILATION/PERFUSION LUNG SCINTIGRAPHY FOR THE DIAGNOSIS OF PULMONARY EMBOLISM: A CLASSIC BUT IMPROVED TEST.

Michel Picard,
MD, FRCP©
CHUM St-Luc

Associate Professor
Department of radiology,
radio-oncology and nuclear medicine

Director, Nuclear medicine training program
University of Montreal

The diagnosis of pulmonary embolism remains an elusive diagnosis on clinical grounds due to its non specific signs and symptoms. Nevertheless it is a frequent pathology which deserves a prompt and efficient diagnosis in order to avoid unnecessary complications including shock, pulmonary hypertension, cardiac failure and even death (up to 8% in diagnosed cases but up to 30% in undiagnosed cases). An efficient screening test should be as non invasive as possible, highly sensitive but also reasonably specific.

D-Dimer screening is exquisitely sensitive for the detection of thrombi (either venous thrombosis or pulmonary embolism) but not specific enough (40%) in the context of an older population, hospitalized, infected, cancerous or postoperative patients. Doppler of the lower limbs has a 50% sensitivity for the diagnosis of pulmonary embolism; a negative test does not exclude it.

Nuclear medicine offers the ventilation/perfusion (V/Q) scintigraphy where one shows that an area with a perfusion defect is normally ventilated (the hallmark of pulmonary embolism). Historically, the V/Q scan has been flawed by its low spatial resolution and its probabilistic approach with the PIOPED criteria. Now that a steady state ventilation agent is available (Tc-99m Technegas) nuclear medicine can take full advantage of tomographic studies combining a tomographic (SPECT) study of the regional lung ventilation as well as a SPECT study of the regional perfusion. In such a context one does not resort anymore to a probabilistic approach but can compare directly, defect by defect the true ventilation/perfusion status of any lung area. With such an approach, the number of indeterminate studies is near zero. Our colleague from University of Sherbrooke, Dr. Michel Leblanc, has shown a 98.5% negative predictive value for the V/Q SPECT.

Our own preliminary data at CHUM St-Luc show a 96% positive predictive value and a higher than 98% sensitivity, specificity and negative predictive value for V/Q SPECT in the diagnosis of pulmonary embolism, greatly improving our diagnostic confidence.

TOMOGRAPHIE D'ÉMISSION PAR POSITRONS (TEP)

Éric Turcotte, MD, FRCPC
Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke
Centre d'Imagerie Moléculaire de Sherbrooke

La tomographie d'émission par positrons est une technique d'imagerie diagnostique de pointe non invasive qui permet de mesurer des processus biochimiques ou l'expression des récepteurs à partir de produits radioactifs émetteurs de positrons. Ces émetteurs de positrons comprennent des atomes naturellement retrouvés dans toutes molécules organiques sous forme d'analogues radioactifs d'atomes d'oxygène (^{15}O), d'azote (^{13}N), de carbone (^{11}C) ou de fluor (^{18}F). Développée durant les années 70 pour étudier le fonctionnement normal et pathologique du cerveau, la TEP est depuis devenue un outil clinique d'importance pour l'imagerie du cancer au cours des années 90 suite à la démonstration de son utilité dans la détection de plusieurs types de cancers, dont celui du poumon.

Initialement confinée à certains centres de recherche, la TEP s'est rapidement répandue depuis 1998 à la plupart des centres d'oncologie d'importance des pays industrialisés. D'abord utilisée comme technique isolée pour la détection des tumeurs, la TEP a été jumelée depuis 2001 à la tomodensitométrie axiale (TDM) afin de mieux localiser les lésions par rapport aux structures anatomiques. Elle facilite aussi l'interprétation des résultats en améliorant la spécificité et permet la planification de traitement en radiothérapie à partir des données TEP et TDM combinées. Les appareils TEP/TDM ont également un avantage considérable pour planifier l'approche chirurgicale, puisque la localisation anatomique précise peut être établie en fonction de repères connus, ce qui n'est pas toujours facile avec la TEP seule.

Graduellement depuis 2001, le prix de ces appareils a chuté de moitié et plus de 95 % des TEP vendues maintenant sont des appareils combinés TEP/TDM (**Figure 1**). Auparavant, chaque étude TEP était d'une durée de 60 à 90 minutes, ce qui pouvait être inconfortable pour certains patients incapables de demeurer immobiles. Les nouveaux tomographes permettent de faire une étude complète du cou au bassin en moins de 25 minutes, incluant la portion TDM. Ceci améliore donc considérablement la productivité des unités TEP et contribue à réduire les coûts de chaque examen. En plus des appareils TEP/TDM de haute performance, les logiciels de visualisation se sont grandement modernisés. Aujourd'hui, il est possible de fusionner toute étude TEP à l'ensemble des imageries tridimensionnelles dont l'IRM (Imagerie par résonance magnétique) et les études SPECT (Tomographie par simple émission monophotonique), même si elles ont été obtenues sur des appareils différents ou à des moments différents (**Figure 2**).

Depuis 2005, la technologie TEP/TDM s'est déployée rapidement dans le système public québécois et on peut la retrouver à Gatineau (1), Montréal (7), Trois-Rivières (1), Sherbrooke (2), Québec (2), Chicoutimi (1) et Rimouski (1). À noter que certains de ces cen-

Figure 1. Appareil TEP/TDM permettant d'obtenir séquentiellement une tomographie axiale et une tomographie d'émission par positrons au cours d'une même visite médicale.

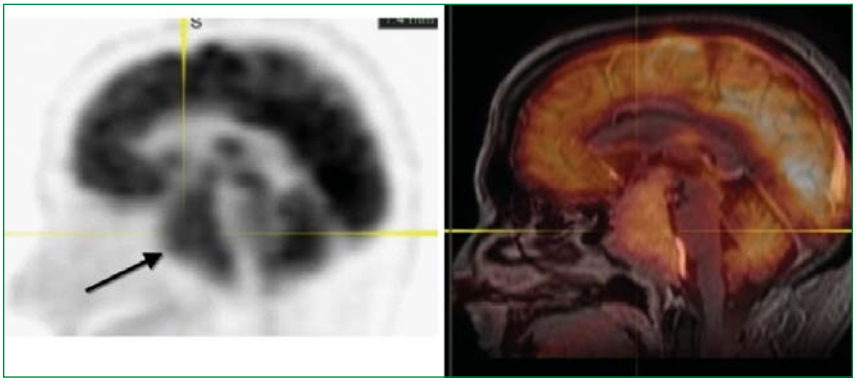


Figure 2. Les logiciels contemporains permettent de fusionner la TEP non seulement avec le TDM, mais avec toutes les modalités d'imagerie 3D dont l'IRM. Entre autres, la fusion TEP-IRM permet de mieux localiser et caractériser les lésions cérébrales néoplasiques avant et après les traitements de radiothérapie (la flèche indique un volumineux prolactinome hypophysaire).

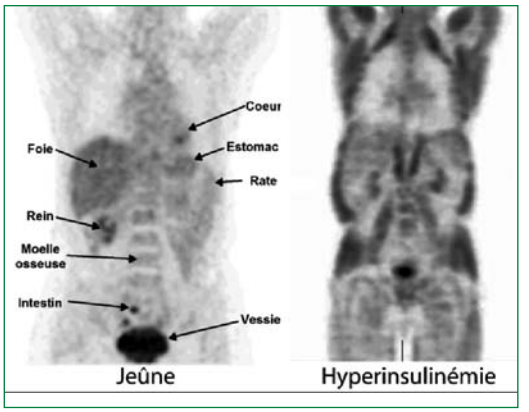


Figure 3. Études TEP effectuées chez deux patients différents. L'image de gauche illustre une biodistribution normale chez le patient à jeun. L'image de droite a été obtenue chez un patient qui avait un soluté de dextrose (captation musculaire diffuse occasionnée par l'hyperinsulinémie).

tres sont actuellement en construction. Le Québec est de loin la province offrant le meilleur accès à cette technologie et déployant des appareils TEP/TDM de toute dernière génération aux centres hospitaliers éloignés des centres universitaires.

Tout comme les études effectuées en médecine nucléaire conventionnelle (scintigraphie osseuse ou thyroïdienne, perfusion myocardique, etc.) celle-ci s'effectue après l'injection intraveineuse d'un produit radioactif appelé radiotraceur. Au cours des dernières années, plusieurs radiotraceurs ont été développés pour la détection du cancer, dont les plus importants sont le [F-18]Fluorodéoxyglucose (^{18}F-FDG), le [C-11]Acétate, la [C-11]Choline, la [F-18]Fluorocholine et la [F-18]Fluorothymidine. Le fluor-18, avec une demi-vie de 110 minutes, est l'isotope de choix en imagerie cancérologique. Cet isotope peut être distribué sur une base régionale pour desservir plusieurs institutions et sa longue demi-vie permet une accumulation suffisante pour l'imagerie avec un contraste adéquat pour la visualisation et la détection des tumeurs.

En TEP clinique, le radiotraceur le plus répandu mondialement est le ^{18}F-Fluorodéoxyglucose (^{18}F-FDG).

La molécule de ^{18}F-FDG est un analogue du glucose obtenu par substitution d'un groupement hydroxy (-OH) d'une molécule de glucose par un atome de fluor radioactif dont le noyau est plus riche en protons qu'en neutrons. Ce ratio anormal de protons/neutrons rend l'atome instable et celui-ci se doit d'expulser une charge positive sous forme d'un positron pour retrouver sa stabilité. Les appareils TEP permettent de détecter les émissions radioactives occasionnées par ces positrons et de les localiser précisément à l'intérieur du corps. Au niveau cellulaire, le ^{18}F-FDG utilise les mêmes transporteurs transmembranaires que le glucose et son transport est soumis aux effets de l'insuline. Après être entré dans la cellule, le ^{18}F-FDG est phosphorylé par l'hexokinase puis il cesse rapidement de progresser dans la cascade de la glycolyse. Il devient ainsi séquestré dans la cellule et s'y accumule. Le ^{18}F-FDG permet d'obtenir des informations cellulaires ayant trait à la viabilité, la prolifération et l'activité métabolique cellulaire basée sur le rythme métabolique cellulaire du glucose. Son excrétion se fait principalement par voie urinaire, que le patient soit diabétique ou non, car il n'est pas réabsorbé complètement par les tubules rénaux, contrairement au glucose. Il y a également une certaine proportion, très variable d'un individu à l'autre, qui sera excrétée par voie intestinale. La **Figure 3** (gauche) illustre une biodistribution normale du FDG comparativement à l'image de droite qui illustre l'importante consommation du FDG par les muscles striés en raison d'un jeûne non respecté. La **Figure 3** (droite) est jugée non diagnostique en raison de la consommation principale du FDG par le muscle. Conséquemment, l'examen devra être repris complètement à une date ultérieure puisque la quantité de FDG restante est trop faible pour que la tumeur primaire ou les métastases soient visualisées.

La TEP au ^{18}F-FDG vise trois principaux champs d'application clinique : l'oncologie, la cardiologie (**Figure 4**) et la neurologie (**Figure 5**). Dans la littérature récente, il y a aussi l'apparition de nouvelles indications nononcologiques visant l'évaluation de maladies systémiques inflammatoires et l'infection (**Figure 6**). Globalement, plus de 95 % des examens effectués actuellement sont demandés pour des indications oncologiques. La rationnelle derrière l'utilisation du ^{18}F-FDG en oncologie est basée sur l'augmentation de l'utilisation du glucose par les cellules néoplasiques, un phénomène étroitement lié à la transformation néoplasique. Les néoplasies en croissance rapide sont également ischémiques, favorisant la voie métabolique de l'acide lactique, ce qui augmente énormément la demande en glucose. Il faut toutefois noter que ces phénomènes varient significativement selon le type de néoplasie.

Bien que la TEP soit excellente pour détecter les cellules néoplasiques, elle possède des limitations. Certaines lésions néoplasiques à

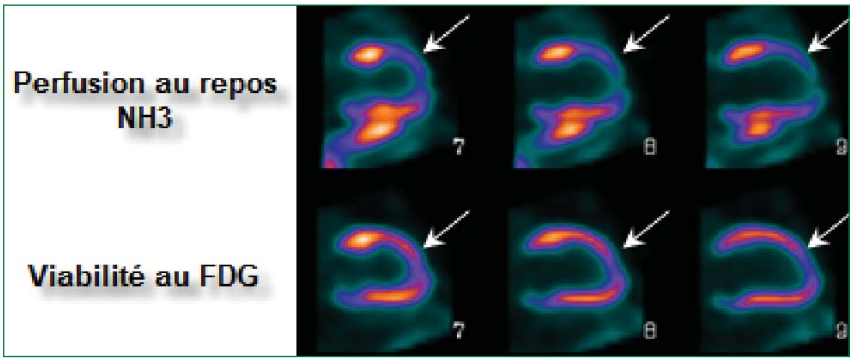


Figure 4. Cet examen TEP qui évalue la perfusion myocardique de repos à l'aide de l'ammoniaque et la viabilité au FDG est supérieur à l'étude conventionnelle au Thallium. Il démontre de façon plus sensible les territoires sévèrement ischémiques au repos et en hibernation dans le but d'orienter l'approche thérapeutique pour accroître la fraction d'éjection et diminuer la morbidité. L'exemple illustre une ischémie sévère de repos dans le territoire de l'IVA, complètement viable à l'étude au FDG. L'examen suggère donc que la paroi reprendra une cinétique normale après revascularisation se traduisant en gain de fraction d'éjection.

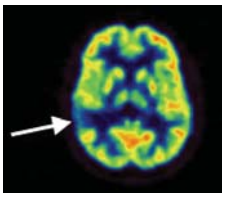


Figure 5. TEP cérébrale au FDG à la recherche d'un foyer épileptiforme inter-ictal. L'hypométabolisme temporal droit témoigne d'un foyer épileptique (flèche).

TABLEAU 1

INDICATIONS CLINIQUES D'UNE TEP ONCOLOGIQUE AU ^{18}F-FDG

- Caractérisation d'une masse / diagnostic d'une lésion maligne
- Évaluation de l'extension de la maladie (*stratification* et *retratification*)
- Orienter vers un site de biopsie facilement accessible
- Recherche d'un primaire inconnu
- Évaluation de la réponse à la chimiothérapie et/ou radiothérapie
- Planification de radiothérapie
- Différenciation entre une récidive *versus* des changements post-chirurgicaux ou post-radiothérapie
- Évidence biochimique de récidive (marqueurs augmentés) sans signes cliniques ou preuve radiologique

croissance plus lente n'augmentent pas substantiellement leur accumulation de ^{18}F-FDG et pourront demeurer indétectables. Les neutrophiles et macrophages activés peuvent consommer beaucoup de glucose et les lésions fortement inflammatoires peuvent incorporer ce radiotraceur. En particulier, l'inflammation granulomateuse active (tuberculose, sarcoïdose) ainsi que les abcès peuvent occasionner des résultats faussement positifs (**Figure 7**). Inversement, certains cancers bien différenciés, tels que les cancers de la prostate, les tumeurs à haut contenu en mucine et certains cancers lobulaires du sein peuvent avoir une faible captation. D'autres, tels que les hépatocarcinomes, possèdent des phosphorylases qui permettent aux cellules d'éliminer rapidement le ^{18}F-FDG.

Les indications cliniques d'une TEP oncologique au ^{18}F-FDG sont détaillées aux **Tableaux 1** et **2**. Cet examen est particulièrement utile dans l'évaluation des nodules pulmonaires indéterminés (**Figure 8**), des néoplasies pulmonaires prouvées ou soupçonnées, des lymphomes (**Figure 7**), des néoplasie œsophagiennes, des néoplasies ORL, des récidives de néoplasies coliques et de recherche de métastases d'une néoplasie mammaire lorsque la scintigraphie osseuse est négative.

La TEP est un examen à la fois accessible au médecin spécialiste et au médecin de famille. Toutefois, pour une meilleure gestion de la ressource, il est important de connaître les points forts et les faiblesses et de la technique pour s'assurer que l'examen puisse répondre au dilemme clinique et thérapeutique. Les points suivants se veulent un guide en prévision d'une demande d'examen TEP/TDM:

Est-ce que le patient doit être à jeun? et que faire avec les patients diabétiques? Les patients doivent se présenter à jeun pour leur examen pour une période minimale de 6 heures. Pour ce qui est des patients diabétiques, ils peuvent prendre leurs hypoglycémiants oraux et leur dose d'insuline **lente** le matin de l'examen. Toute source de glucose (incluant pastilles, menthes, gommes, soluté glucosé) doit être strictement évitée dans le but maintenir le taux d'insuline circulant à son taux basal. S'il y a un doute au sujet de la prise de glucose dans les 6 dernières heures, l'examen sera reporté afin de respecter le jeûne de 6 heures (**Figure 3**). Il est également requis que la glycémie capillaire au moment de l'injection soit inférieure à 10 mmol/L. Si celle-ci se situe au-delà de 10 mmol/L, une à deux doses d'insuline rapide I.V. pourront être injectées afin de normaliser la glycémie. Une période d'attente additionnelle de 60 minutes sera ajoutée pour permettre à l'insuline exogène d'être métabolisée. L'examen sera remis à une date ultérieure s'il est impossible de normaliser la glycémie. Il est donc important de s'assurer que le diabète soit bien contrôlé et que la glycémie soit normalisée (ou presque) et stable avant de demander une étude TEP au ^{18}F-FDG.

Est-ce qu'il y a un doute raisonnable de néoplasie en fonction de l'évaluation clinique et para-clinique? La prescription d'une étude TEP oncologique devrait idéalement être limitée aux patients avec une néoplasie prouvée ou fortement soupçonnée. Une question claire devrait également être demandée sur la requête de l'examen. Il incombe au médecin demandeur d'être le plus précis possible.

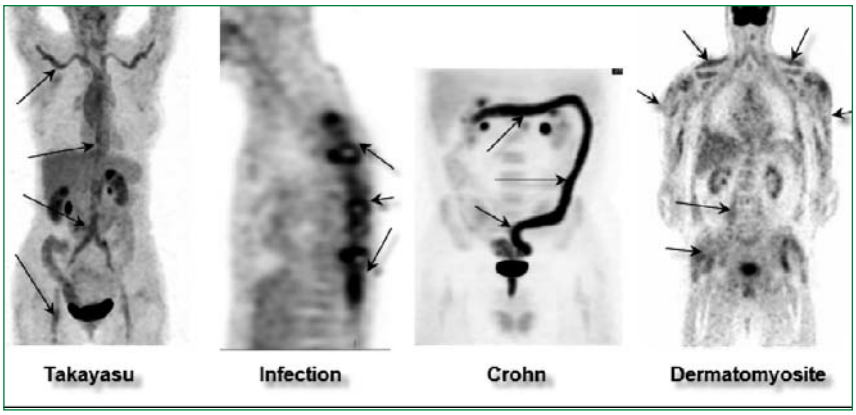


Figure 6. La TEP au FDG n'est pas seulement utile en oncologie. Elle peut être utilisée pour le diagnostic et le suivi des artérites à cellules géantes, la recherche de foyers infectieux (infection de matériel orthopédique), le diagnostic de myosite/dermatomyosite et même dans la localisation et le suivi des maladies inflammatoires de l'intestin.

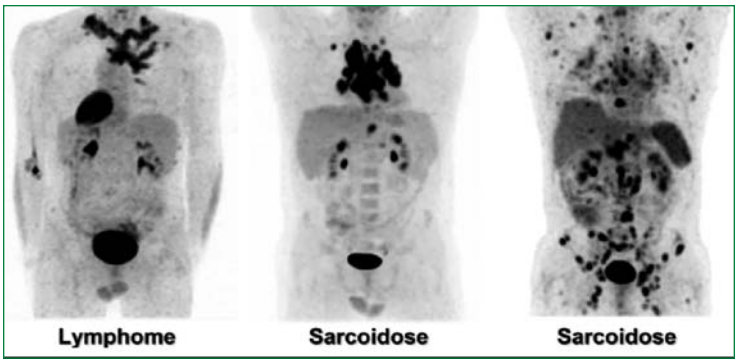


Figure 7. Certaines atteintes inflammatoires granulomateuses chroniques actives, dont la sarcoïdose, peuvent ressembler à une atteinte lymphomateuse (centre), voire une atteinte plurimétastatique (droite). Certains critères, dont la distribution hilaire symétrique, la disproportion entre la taille des ganglions et l'activité, la présence de calcifications ganglionnaires et spléniques, sont des éléments en faveur d'une maladie granulomateuse. Dans les cas où la présentation est plus atypique (image de droite), seule une biopsie pourra différencier entre ces deux entités.

Où se localise la néoplasie? Le degré d'hypermétabolisme d'une tumeur doit être mis en relation avec le métabolisme basal de l'organe dans lequel la tumeur est recherchée (**Figures 2** et **3**). Dans certains cas, ceci peut causer des problèmes d'interprétation et limiter la sensibilité de l'examen. La vessie est au premier rang des organes hypermétaboliques en raison de l'excrétion urinaire physiologique. Heureusement, il est facile de diminuer de façon significative l'activité physiologique urinaire en diluant cette activité par l'administration de furosémide i.v. Ce protocole permet donc d'imager des néoplasies de haut grade de la vessie et de faire le bilan d'extension (**Figure 9**). Par contre, puisqu'il ne s'agit pas d'une procédure effectuée sur l'ensemble de la clientèle, il est important de spécifier sur la requête d'examen si il y a une suspicion de néoplasie intra-vésicale, à la paroi externe (implant d'une néoplasie gynécologique.) ou à la périphérie de la vessie (ganglion métastatique.). Le cerveau se situe au 2e rang des organes les plus hypermétaboliques. Mais contrairement à la vessie, il n'y a pas de méthode facile pour diminuer l'activité cérébrale autre que par la sédation. Il est donc difficile de localiser des métastases cérébrales dans cet organe physiologiquement très actif. À cet effet, l'IRM demeure l'imagerie de choix pour faire le bilan d'extension des lésions cérébrales néoplasiques, mais la TEP demeure l'imagerie de choix pour le suivi post radiothérapie.

Quelle est la taille de la lésion à évaluer? La sensibilité et la résolution des appareils TEP s'accroît d'année en année. La technologie actuellement disponible peut détecter des lésions aux environs de 5 mm dans les conditions optimales. Malheureusement, ces conditions sont impossibles à obtenir dans le corps humain et un estimé raisonnable de la résolution de l'appareil serait d'environ 6 mm. Si l'anomalie à imager se retrouve dans un organe qui se mobilise, la sensibilité diminue en fonction de l'amplitude du mouvement. Il sera donc difficile d'objectiver un nodule de 6 mm localisé à la base pulmonaire ou une métastase hépatique infra-centimétrique accolée au dôme diaphragmatique. Pour pallier à cette limite, des techniques d'imageries synchronisées sur le rythme respiratoire sont maintenant disponibles.

Quel est le type histologique de la tumeur initiale et son grade dans un contexte de stratification, re-stratification (staging, restaging) ou lors de l'évaluation de la réponse au traitement? Plus le grade histologique est élevé ou indifférencié, plus il accumulera le ^{18}F-FDG. De par leur faible métabolisme en glucose, certains types histologiques ne capteront pas ou n'accumuleront que très peu de ^{18}F-FDG rendant le rôle de la TEP au FDG limité pour ces types de tumeurs : néoplasie de la prostate bien différenciée, hypernéphrome primaire, lymphome à petites cellules, MALT, hépatome bien différencié, carcinome bronchiolo-alvéolaire, tumeurs gastro-intestinales avec composante mucineuse et le cancer du sein bien différencié (particulièrement le lobulaire).

Combien de temps devrait-on attendre entre une étude TEP et la dernière chirurgie, radiothérapie ou chimiothérapie? Particulièrement pour l'évaluation d'une récurrence

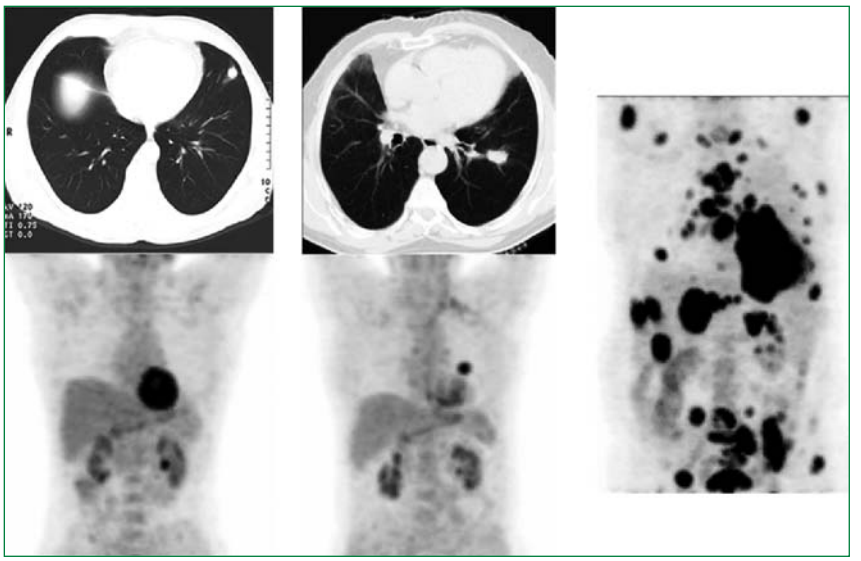


Figure 8. Évaluation d'un nodule pulmonaire indéterminé. Images de gauche (TDM et TEP) : Nodule pulmonaire à la lingula ne présentant aucune activité métabolique significative, compatible avec un nodule bénin/inflammatoire. Images centrales (TDM et TEP) : Nodule pulmonaire à proximité du hile gauche présentant une activité métabolique très significative compatible avec une néoplasie pulmonaire primaire maligne. Image de droite (TEP): Atteinte plurimétastique (os, ganglions, surrénales) provenant du poumon gauche.

TABLEAU 2

INDICATIONS DE LA TEP ONCOLOGIQUE PAR ORGANE

Cérébral :	• Récidive *versus* radionécrose des gliomes de haut grade post-radiothérapie
ORL :	• Recherche d'un site primaire expliquant une adénopathie cervicale métastatique • Bilan d'extension pré-opératoire • Récidive *versus* inflammation post-radique
Poumon et plèvre :	• Classification du nodule pulmonaire solitaire indéterminé • Bilan d'extension pré-opératoire • Récidive *versus* cicatrice post-chirurgicale ou changements post-radiques • Sensibilité plus faible pour les adénocarcinomes bronchiolo-alvéolaires
Estomac :	• Peu utile dans la détection du primaire • Peu utile comme dépistage d'une récidive • Possible rôle pour la recherche de métastases
Œsophage :	• Bilan d'extension pré-opératoire • Réponse à la chimiothérapie d'induction
Foie :	• Lésions bénignes ou malignes lorsque l'échographie, le TDM et la scintigraphie hépato-splénique sont équivoques • Recherche de métastases hépatiques • Cholangiocarcinome (autre que tubulaire ou mucineux) • Peu utile pour l'hépatome
Pancréas :	• Bilan pré-opératoire métastatique • Peu utile dans la caractérisation d'une masse
Colorectal :	• Récurrence locale *versus* cicatrice • Élévation inexpliquée des CEA dans un contexte post-thérapie • Évaluation d'une lésion hépatique unique pré-chirurgicale • Bilan ganglionnaire et recherche de métastases pré-opératoire • Réponse aux traitements • Moins sensible en présence d'une composante mucineuse significative
Mélanome :	• Recherche de métastases (Breslow > 1.5 mm), Stade II et III • Peu utile dans les stades I, car le risque métastatique est < 5 %
Lymphome Hodgkin et non-Hodgkin :	• Évaluation pré-chimiothérapie • Évaluation de la réponse à la chimiothérapie ou radiothérapie • Évaluation d'une récidive • Bilan pré greffe osseuse • Identification d'une adénopathie accessible pour biopsie
Sein :	• Recherche d'adénopathies médiastinales et mammaires internes • Évaluation de la réponse à la chimiothérapie • Peu sensible lorsque type lobulaire ou bien différencié
Thyroïde :	• *Restaging* d'une néoplasie folliculaire traitée lorsque pancartographie Iode-131 négative et thyroglobuline élevée • *Staging* post-chirurgical des type histologiques Hurtle et papillaire dédifférencié • *Staging* et *restaging* du carcinome médullaire de la thyroïde
Gynécologique :	• Bilan d'extension pré-opératoire • Recherche de métastases dans un contexte de récidive • Évaluation de la réponse aux traitements • Peu utile pour les cystadénocarcinomes bordelines
Testicules :	• Recherche de métastases • Évaluation de la réponse à la chimiothérapie/radiothérapie
Vessie :	• Bilan d'extension pré-opératoire • Recherche de métastases dans un contexte de récidive • Évaluation de la réponse aux traitements
Prostate :	• Aucune utilité si bien différencié • Bilan d'extension si grade histologique indifférencié
Sarcomes (osseux, muscles…) :	• Bilan métastatique • Évaluation de la réponse aux traitements

locale ou de la réponse au traitement, il serait recommandé d'attendre 4 semaines entre l'étude TEP et la chirurgie ou la chimiothérapie ou d'attendre 3 mois après le dernier traitement de radiothérapie, puisque l'inflammation locale résiduelle est une cause d'étude faussement positive. L'évaluation trop précoce post-traitement peut être associée, selon le cas, à des taux de faux positifs et faux négatifs plus élevés. Il est également important de mentionner si le patient est sous hormonothérapie puisque, comme une chimiothérapie, cette médication peut négativer la TEP.

Est-ce qu'il y a une infection à proximité de l'endroit à évaluer? Le patient est-il connu pour une maladie non néoplasique qui capte naturellement le 18F-FDG? La TEP-FDG ne permet aucunement de différencier une atteinte néoplasique d'une atteinte infectieuse ou inflammatoire active (**Figure 6**), puisque ces deux entités captent avidement le ^{18}F-FDG. Il sera donc difficile, par exemple, de différencier un foyer tuberculeux actif d'une néoplasie pulmonaire primaire maligne ou un abcès abdominal d'une néoplasie colique ou d'un lymphome. Certaines pathologies bénignes dont la sarcoïdose, la granulomatose active, la tuberculose, le fibrome utérin, la thyroïdite, l'ulcère de l'estomac, la cholécystite aigüe/chronique et bien d'autres peuvent capter le ^{18}F-FDG. Sans biopsie ganglionnaire, il est souvent difficile de différencier par la TEP une sarcoïdose d'un lymphome (**Figure 7**), un fibrome utérin d'un sarcome ou encore l'histiocytose d'une atteinte plurimétastatique osseuse/ganglionnaire.

En d'autres termes, le ^{18}F-FDG risque de s'accumuler aux endroits présentant de l'inflammation active, qu'elle soit aiguë, chronique, infectieuse, granulomateuse ou de toute autre nature. La distribution du radiotraceur et l'aspect des lésions peut parfois permettre au nucléiste de distinguer une infection, un processus inflammatoire d'une lésion néoplasique, mais il est important de se rappeler que ces conditions représentent la cause la plus fréquente de résultats faussement positifs.

La TEP au ^{18}F-FDG est maintenant le standard en oncologie pour plusieurs types de cancers. Cet outil diagnostique très puissant et qui n'est qu'à ses débuts est appelé à prendre encore plus d'expansion en oncologie dans les prochaines années. Même si le FDG est un excellent radiotraceur pour localiser les tumeurs et les métastases, il demeure plusieurs néoplasies fréquentes qui ne peuvent être évaluées convenablement (prostate, tumeurs digestives mucineuses, etc.). Il y a donc un besoin de nouveaux traceurs cliniques pour augmenter la précision diagnostique de la TEP pour les cancers où le FDG est moins performant. Le fluorure de sodium est l'un de ces traceurs prometteurs qui permettra de détecter plus précocement les métastases osseuses (**Figure 10**).

Puisqu'il y a de multiples facteurs à considérer lors d'une étude TEP au ^{18}F-FDG, il s'avère essentiel de fournir le maximum d'informations cliniques au nucléiste qui fera l'interprétation de l'examen (rapport de pathologie, résumé des procédures chirurgicales, films radiologiques, bilan biochimique) afin de lui permettre de répondre le plus précisément à la question clinique qui lui est posée. Et pour les cas plus complexes, une discussion avec le nucléiste peut s'avérer pertinente avant de prescrire l'examen.

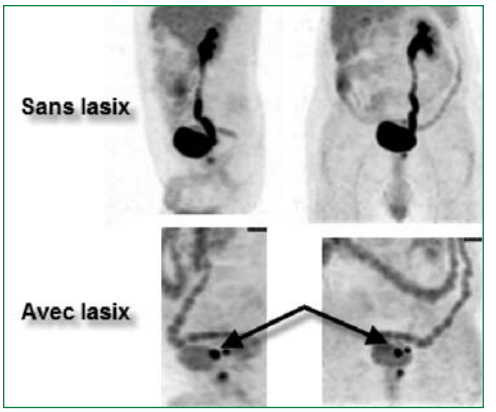


Figure 9. Dans les organes physiologiquement hypermétaboliques, certaines manœuvres peuvent être tentées pour diminuer le métabolisme basal et permettre de visualiser la tumeur. Le cancer de la vessie en est un exemple typique où l'utilisation d'un diurétique permet de vidanger rapidement la vessie pour que la tumeur puisse se démarquer.

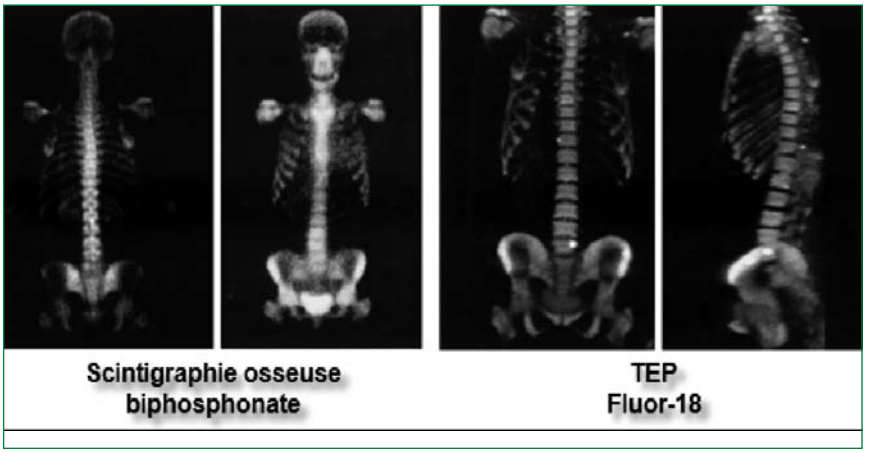


Figure 10. Le futur de la TEP se situe dans le développement de nouveaux radiotraceurs permettant d'augmenter la sensibilité des examens déjà existants. Le développement de la TEP osseuse au Fluor-18 comme remplaçant de la scintigraphie osseuse conventionnelle en est un exemple. Plus rapide, cet examen s'effectue 45 minutes après l'injection du radiotraceur et l'acquisition des images ne dure que 35 minutes. Plus sensible, il sera possible de localiser des métastases aussi petites que 5 mm. Cet examen devrait être disponible au CHUS d'ici la fin de l'année 2008.

Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke

Centre de médecine nucléaire et d'Imagerie Moléculaire de Sherbrooke

NUCLEAR MEDICINE
IN THE DIAGNOSIS OF OSTEOMYELITIS

Philip F. Cohen
MD, F.R.C.P.C.
Division Head, Nuclear Medicine
Lions Gate Hospital
Associate Professor Radiology
University of British Columbia

Osteomyelitis is a diagnostic problem because significant bone destruction must occur before it can be seen on regular x-rays or CT scan. MRI is a sensitive test, but is not routinely available in most Canadian hospitals. MRI also is not particularly good at whole-body imaging where an infection other than osteomyelitis is being considered.

Nuclear medicine tests – namely bone scans, gallium scans and white cell scans, on the other hand, are widely available, relatively inexpensive, can do whole-body survey for other sites of infection, and are still considered the most sensitive and specific tests for bacterial bone infections, especially if combined with SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) as shown in the table below.

Procedure	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Accuracy(%)
Bone Scan			
3Phase	36	92	67
Planar	73	31	50
SPECT	73	69	71
Bone/Gallium			
Planar	64	85	75
SPECT	91	92	92
Gallium Scan			
Planar	82	77	79
SPECT	91	92	92
MRI	91	77	83

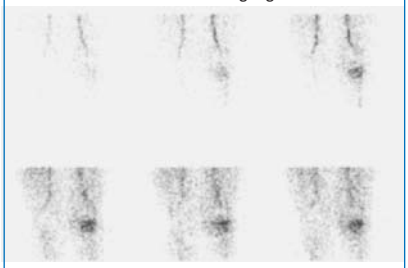
Love et al. Clin Nucl Med, 2000

A bone scan is a 2-3 hour test available in all hospital nuclear medicine departments in Canada, and is done in 3 phases:

1. Blood Flow or low resolution nuclear angiogram;
2. Blood Pool – or inflammation scan done immediately after the flow images as blood is "pooled" in the capillaries, mostly the muscles and organs, and which corresponds to a low resolution T2 MRI image; and
3. Bone delay images at 1.5-3 hours and corresponds to a "mini-skeleton" showing areas of active bone deposition.

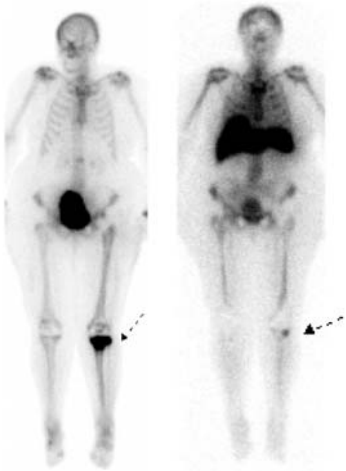
OSTEOMYELITIS – L Knee Prosthesis

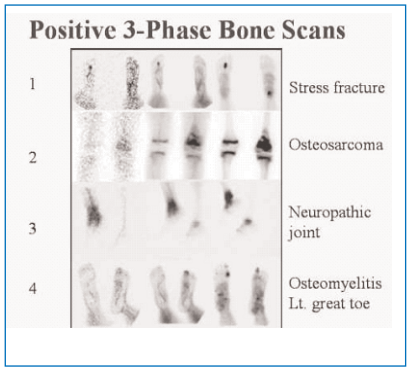
Blood Flow - Angiogram



Blood "Pool"
Inflammation Immediate

3 Hr – Skeletal White Cell

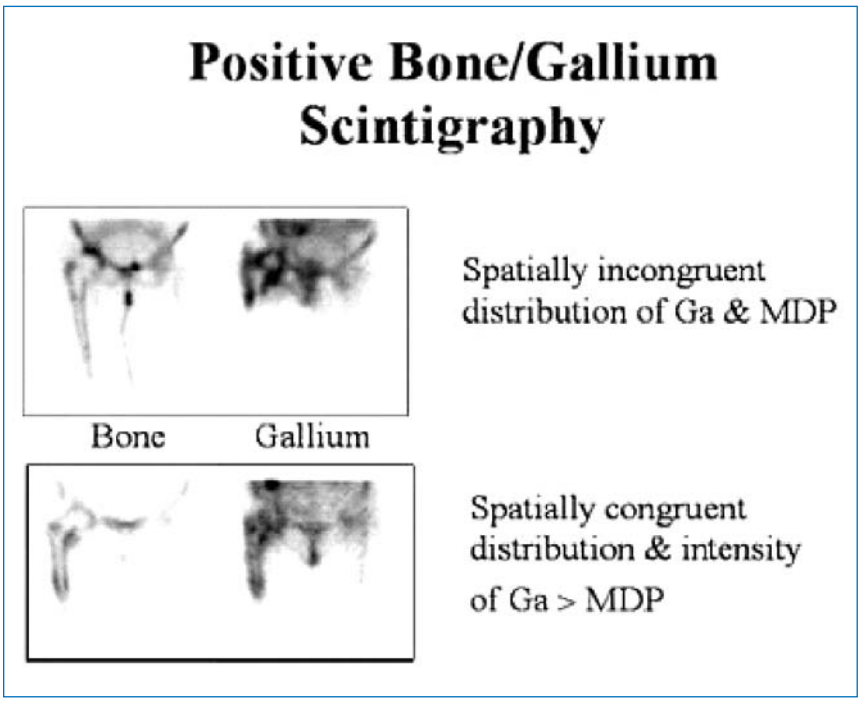




The bone scan is very sensitive and specific for osteomyelitis, and is positive as early as 24 hours after infection is suspected when standard x-rays of the bones are often negative. However, since it only sees bone inflammation and "repair", other conditions, such as fracture, tumor, osteoarthritis or rheumatoid arthritis, can cause false positives, and certain areas, such as the spine which are difficult to evaluate on planar nuclear medicine, can be missed in early osteomyelitis.

Often, the patient history, raised white count, and later x-ray changes are enough in the presence of a positive bone scan to make the diagnosis of osteomyelitis. However, in difficult or confusing cases, in order to increase the specificity of the bone scan, other more specific, but also more expensive and time-consuming, nuclear medicine tests can be added. Most easiest is the 24 hour bone scan – or "four-phase" bone scan, which can occasionally help in the certainty of increased uptake. However, the two most widely available tests in nuclear medicine for improving sensitivity for bone infection are the gallium scan using the radioactive tracer Gallium-67 and the labeled white cell scan.

IMPROVING SPECIFICITY
- **Four Phase Bone Imaging**
- **Sequential Bone / Gallium Imaging**
- **Combined Leukocyte / Marrow Imaging**

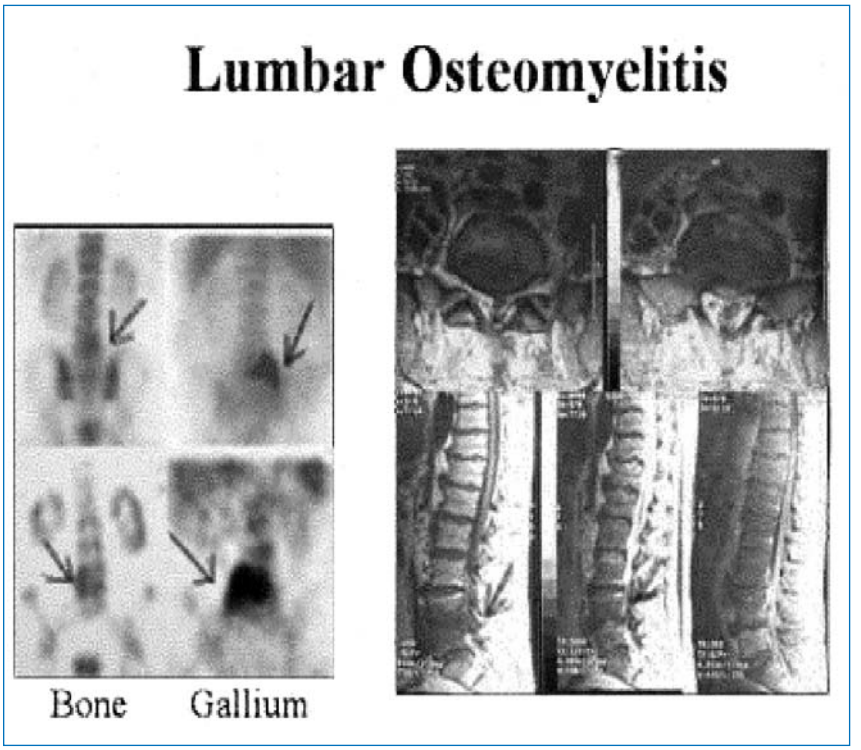


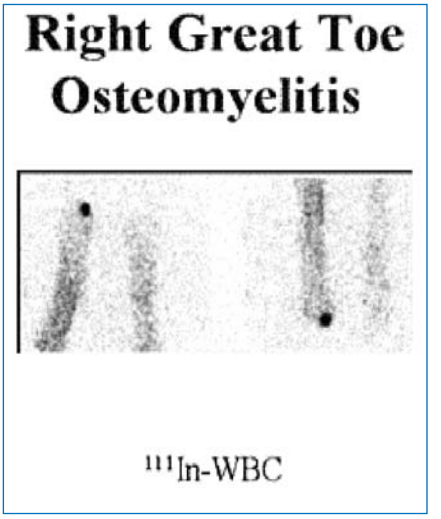
Gallium-67, when injected into patients, binds to transferring which is incorporated into white cells and bacteria. It is widely available in almost all Canadian nuclear departments, quite specific for infection (although it also localizes in certain tumors), and fairly inexpensive.

However, because it is cyclotron-produced, it usually must be ordered specially for each patient, and imaging of gallium is done over 2-4 days. Also, because it localizes in all inflammation, the patterns of uptake can be increased even in non-infections.

The other technique in nuclear medicine is to use labeled white cells, using the patient's own cells as the infection-seeking vehicle, with either Tc-99m or In-111 as the radioactive "tracer", which follows the cells to the site of infection. This is highly specific for osteomyelitis, although in some cases yet another nuclear test must be added. This is because labeled white cells also target normal marrow, and in some patients, such as those with infected prostheses, the marrow-expansion resulting from the surgery can confuse whether the patient has an infection or simply a normal variation resulting from the surgery. One particularly useful area for white cell scanning is in diabetic patients, where because of poor vascularity, there is increased risk for infection, particularly in the peripheral tissues such as the hand and foot.

Diabetics often, however, have peripheral neuropathies and Charcot injuries to the feet or hands. In this setting, a bone-scan and white cell scan are frequently the only way, short of frank pus coming out of the extremity, of making the diagnosis.





In conclusion, nuclear medicine offers a number of highly sensitive and specific tests for the presence of osteomyelitis to Canadian doctors, which are cost effective, widely available, and inexpensive.

NUCLEAR MEDICINE
IN THE DIAGNOSIS OF HEART DISEASE

Kevin P. Tracey
MD, FRCPC, ABNM
Medical Director - Nuclear Medicine
Hotel-Dieu Grace Hospital
1030 Ouellette Avenue
Windsor, ON N9A 1E1

Nuclear Medicine plays a vital role in the diagnosis of the patient with heart disease on a daily basis in hospitals and clinics across this country. In addition to aiding diagnosis, it frequently guides or directs therapy as well as monitors the success of those therapies in cardiac patients. We will look at its role in routine clinical practice and how it is best utilized given some common clinical settings.

Let's familiarize ourselves with the most common techniques used in Cardiac Nuclear Medicine today.

MYOCARDIAL PERFUSION IMAGING

By far, the most frequent tool used in Cardiac Nuclear Medicine departments is the Myocardial Perfusion Imaging study (MPI). This technique was previously more commonly referred to as a stress Thallium study. It has been re-named because the radiotracer used previously, Thallium-201, has been replaced for the most part by Technetium-99m-MIBI (**M**ethoxy**I**so**B**uty**I**sonitrile) or Tc99m-Myoview (Tetrofosmin). These latter two agents allow better images of the heart using the current Single Photon Emission Computed Tomography or SPECT cameras in use today.

MPI involves injecting these tracers intravenously which localize within the heart muscle in direct relation to a patient's cardiac blood supply. The tracer distribution reflects this blood supply at the time of injection providing a "snapshot" of what has occurred up to three hours earlier when imaged under the camera later. Thus, a patient who is stressed on a treadmill or who is injected while having a spontaneous episode of chest pain can be imaged later when stable and the images can be compared to a study done while the patient is at rest or pain-free.

Also, in addition to looking at heart perfusion, we can look at wall motion and wall thickening with these agents using a technique called "gated SPECT." From this, we can estimate the heart's Ejection Fraction or EF, which is a valuable measurement tool of the heart's pumping ability.

Stress MPI is performed in two steps. The first step involves an injection of Tc99m-MIBI or Myoview at rest. Imaging under the camera is typically performed an hour later. Later the same day or on a separate day, the patient is exercised on a treadmill or, in patients unable to walk on a treadmill, given a drug that gives the same information as exercise.

Dipyridamole (or in the USA Adenosine) is used as the stressing drug in most patients who cannot adequately exercise, but also in patients who have a Left Bundle Branch block on ECG or patients who cannot or have not stopped their beta-blocker medication. It is contraindicated in uncontrolled asthmatics. Dobutamine is an alternative stressing drug for those patients.

At peak stress they are injected with the Tc99m-MIBI or Myoview and imaging repeated. The computer generated images of the blood supply to the heart are compared, slice by slice (**Figure 1**). These are inspected visually by the nuclear medicine physician, but are also compared to a sex-matched normal database. Perfusion defects present at rest generally indicate previous myocardial infarction (although artifacts and chronically ischemic tissue can also appear this way) (**Figure2**).

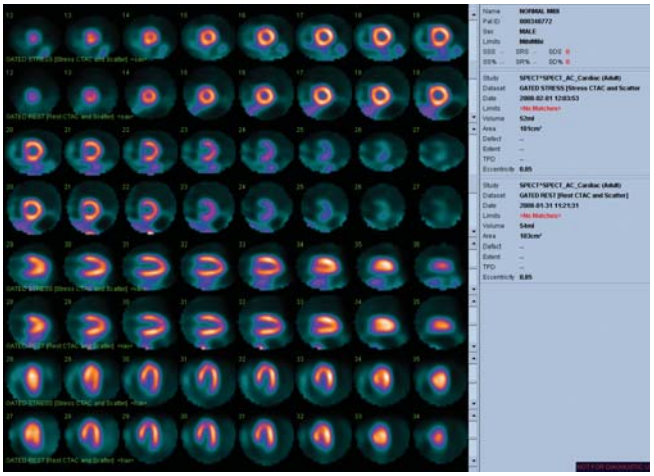


Figure 1a

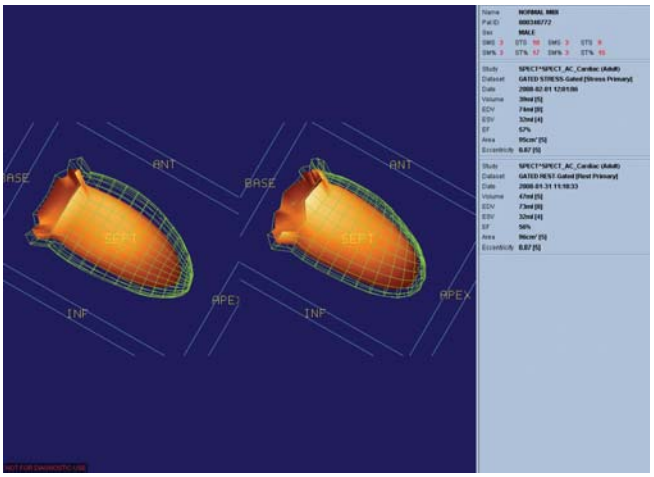


Figure 1b

Figure1: a) Rows of a normal heart in 3 planes showing the left ventricle at stress (top rows) and at rest (bottom rows). The continuous pattern of activity indicates normal perfusion. b) Gated SPECT results show normal Heart function as well.

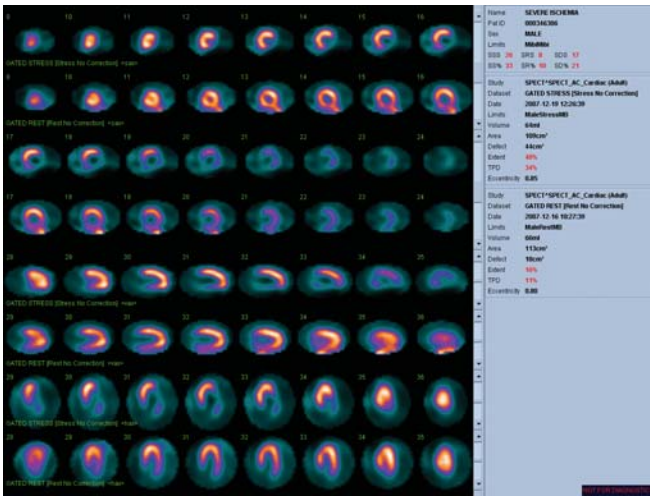


Figure 2a

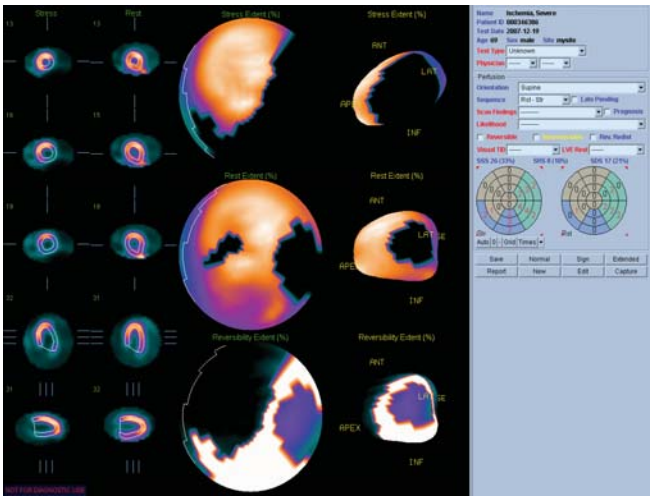


Figure 2b

Figure 2: a) Large severe lateral and inferior perfusion defect (arrows) at stress (top rows) which is normal at rest (bottom rows). b) Corresponding quantitative results when compared to a sex-matched normal database. Large white area represents reversible/ischemic tissue.

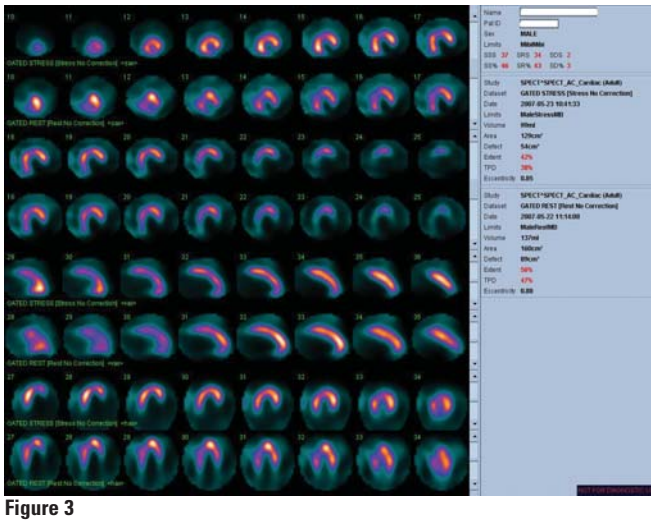


Figure 3

Figure 3 Large inferior and inferolateral myocardial infarct showing decreased activity at rest (corresponding bottom rows) also present on the stress images (top rows)

Reversible defects, that is, defects occurring during the exercise or stress study only, which show normal blood supply at rest, represent ischemic areas of heart tissue which are at risk for a myocardial infarction or heart attack (**Figure 3**).

The investigation of patients at risk for ischemic heart disease requires assessing the pre-test likelihood of disease in a particular patient. This is because MPI is best used for patients at an intermediate risk of having the disease.

MPI is generally a second tier study done in patients who have undergone a previous treadmill study in whom a diagnosis of ischemic heart disease cannot be made or in whom the volume of at risk myocardium needs to be determined. It is, however, also of great use in patients with resting ECG changes in whom a standard treadmill study will be non-diagnostic. As mentioned, pharmacologic stress MPI studies are a first tier study in patients who are unable to exercise, in patients unable to achieve a heart rate of 85% of their age-predicted maximum heart rate, but also in LBBB patients, because of a specific false-positive finding that occurs when these patients undergo a treadmill MPI.

Also, Persantine (or dipyridamole) MPI is particularly useful in the early days following a heart attack, when it can be safely used to study a patient as an alternative to exercise.

Increasingly, Stress MPI nuclear studies are being used as an initial investigation in women at intermediate risk for heart disease and diabetic patients, as we recognize the difficulty in diagnosing cardiac disease in these patients. Often, heart disease is silent and the standard treadmill study alone misses disease in these and other higher risk patient populations.

Stress MPI is used to direct which vessel is the likely "culprit" vessel in patients with two or more known diseased coronary arteries. Furthermore, once a patient has been treated either with bypass surgery, angioplasty or stent or with medical therapy, MPI is used to monitor response to therapy.

Pre-operative risk assessment of patients at risk for a cardiac "event" during or following surgery, particularly vascular surgery, is another common and vital role for this technique. The categorization of patients into low versus intermediate versus high risk frequently allows for identifying and treating a patient's heart disease before they have what may otherwise be a fatal surgical complication.

In some centers, injection of patients who present to the ER with chest pain with MIBI or Myoview can be a valuable tool when the ECG and enzyme markers are non-diagnostic. The presence of a normal examination can allow for early discharge and a low-risk categorization.

By far the most common use of this technique is in chest pain assessment. More and more in this country the MPI allows appropriate risk stratification and serves frequently as a gate-keeper to diagnostic cardiac catheterization. This non-invasive tool allows the most strategic and cost-effective use of this more limited resource.

Utilizing the technology of CT scanning, combined with Nuclear Medicine SPECT gamma cameras, SPECT-CT systems are now in place in most major centers. Using a low-dose CT of the heart done in conjunction with the gated SPECT MPI study reduces the number of artifacts in women and obese patients secondary to breast tissue and soft tissue "attenuation" artifacts respectively. The normal loss of information in these patient's studies is corrected by data from the CT study. The radiation dose received by the patient from these studies is low and still well within the diagnostic range.

Ancillary information such as coronary artery calcification and even unsuspected lung and breast cancers have frequently been incidental discoveries during these procedures.

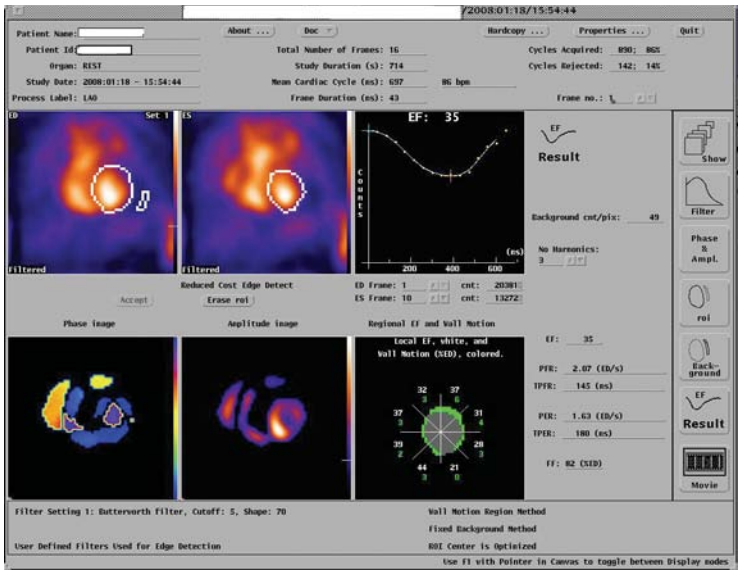


Figure 4: MUGA results of patient with a previous MI and reduced LVEF of 35% (Normal 50% or greater)

MULTI-GATED CARDIAC STUDY OR MUGA

The Multi-Gated cardiac study or MUGA is the other most common tool used daily in Nuclear Medicine departments. It is sometimes referred to as an Equilibrium RadioNuclide Angiogram (ERNA or RNA) or Gated Blood Pool Study. This study involves labelling a small sample of the patient's red blood cells with the radioisotope Technetium (Tc99m) and then re-injecting them intravenously. The labelled red cells remain for the most part in the blood pool and dynamic images of the heart are obtainable.

The "gating" relates to the recording of the data relative to a particular segment of the cardiac cycle when timed to the patients ECG complexes. A composite moving image of the heart is built up over a period of anywhere from two to ten minutes. The images can be acquired with the SPECT technique as well, resulting in both 2D and 3D images. They are then visually assessed for wall motion abnormalities. While typically done as a resting study, Stress MUGA examinations can also be performed. (**Figure 4**).

Echocardiography is used more commonly to assess the heart non-invasively because of its ability to assess both wall motion and structure as well as valve assessment without exposing the patient to radiation. The MUGA study is still important today, however, for its ability to more accurately quantitate the Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF), an important measure of cardiac function.

MUGA studies utilize a more accurate and reproducible "count based" method for determination of the LVEF rather than a geometric formula. Its value as a monitoring tool such as in patients at risk for chemotherapy-induced cardiotoxicity or for optimal selection of patients for techniques such as Implantable Cardiac Defibrillators makes it still in wide use today.

Stress MUGA studies are also still performed by labs utilizing the response of a patient's LVEF while exercising as a tool to help decide on the timing of valve replacement.

First pass cardiac techniques can be used in conjunction with the MUGA study to assess for intracardiac shunts and to obtain quantitative information about the Right Ventricle. This technique of obtaining very rapid images and radioactivity counts as the injected tracer passes through the heart on its first pass isolates the different chambers and allows for RVEF determination as well.

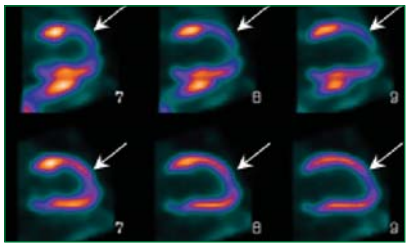
MYOCARDIAL VIABILITY STUDIES

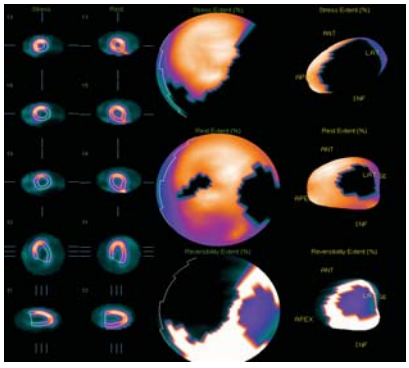
In patients where large rest defects are seen on a MPI study and heart failure is present, the possibility exists that the defects represent areas of chronically ischemic and hibernating myocardium, rather than dead or infarcted tissue. This is important because by bypassing these patients, they can regain cardiac function. PET or Positron Emission Tomography is the most accurate tool for assessing for hibernating myocardium. Its availability remains limited, however, and in many centers Thallium-201 viability imaging can make the diagnosis albeit with reduced sensitivity.

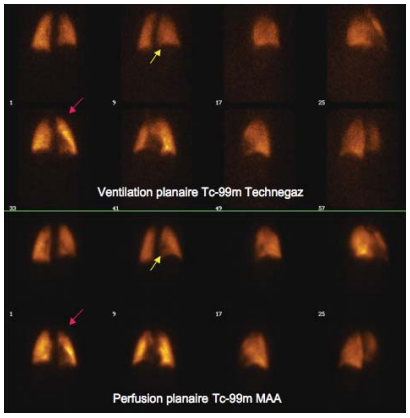
Patients are injected at rest and a SPECT cardiac study is performed after 30 minutes. A repeat study is then performed at four hours after the initial injection. The studies are combined and computer analyzed. Areas of thallium redistribution represent viable but hibernating myocardium. A negative study does not exclude potentially salvageable tissue, however, and the patient may still benefit from PET imaging.

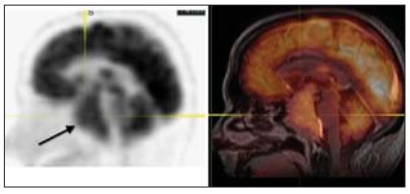
SUMMARY AND FUTURE DIRECTIONS

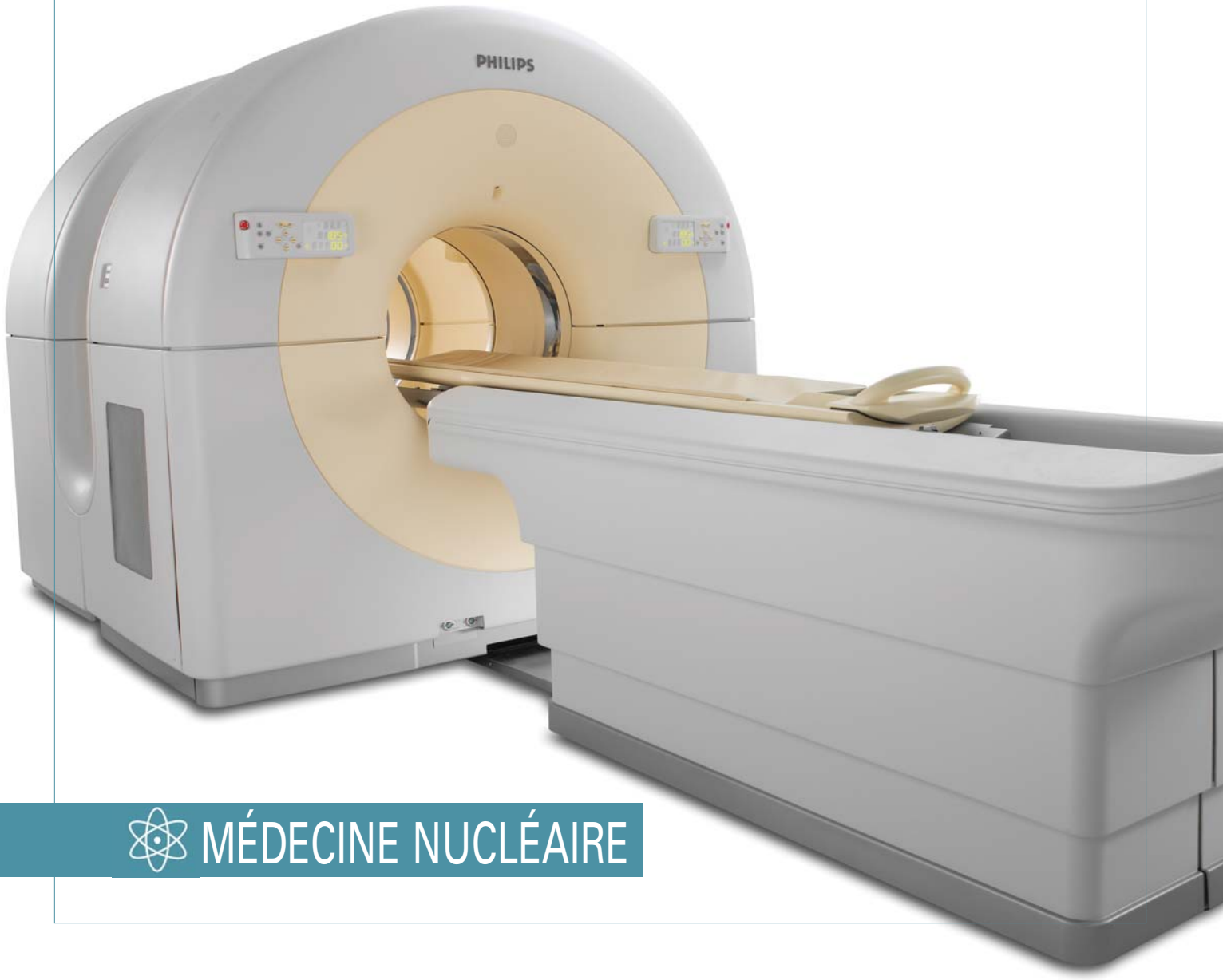
We have discussed the most common Cardiac Nuclear Medicine procedures used in clinical practice today. Less frequently utilized studies such as imaging of Cardiac Denervation using MIBG (MetalodoBenzylGuanidine), imaging of Apoptosis, Atherosclerotic imaging and other exciting and evolving Molecular Imaging techniques promise a "new and clear" future for Cardiac Nuclear Medicine.











MÉDECINE NUCLÉAIRE

Les PROBIOTIQUES sont des alliés essentiels au bon état du système immunitaire et de l'équilibre des intestins!

Pour améliorer la **FLORE DIGESTIVE,** combattre les **INFECTIONS BACTÉRIENNES,** stimuler le **SYSTÈME IMMUNITAIRE**

12 MILLIARDS

50 MILLIARDS

20 MILLIARDS

03379

Concentration élevée en souches de ferments naturels.

Des produits de très haute qualité

Laboratoire SUISSE

Offert en pharmacie dans la section de santé suisse

Claudine Puglièse,
LLB, M.Fisc.
Behna Cormier
Gougeon Ouellette
s.e.n.c.r.l.

PLANIFICATION SUCCESSORALE ET TESTAMENTAIRE

L'ASSURANCE VIE AU DÉCÈS

UNE PLANIFICATION SUCCESSORALE NÉCESSITE SOUVENT LA SOUSCRIPTION D'UN MONTANT D'ASSURANCE VIE POUR POURVOIR AU BESOIN DE LIQUIDITÉ AU DÉCÈS, SOIT POUR PAYER LES IMPÔTS AU DÉCÈS, SOIT POUR OBTENIR LE CAPITAL NÉCESSAIRE POUR RÉPONDRE AUX BESOINS DE SA FAMILLE.

Il faut apporter une attention particulière à la désignation des bénéficiaires du produit d'assurance vie. Si la police d'assurance vie mentionne que le bénéficiaire est la succession, les héritiers ou les ayants cause, le produit d'assurance vie sera inclus dans les biens de la succession. Elle servira à payer les dettes de la succession et le résidu sera versé au(x) légataire(s) universel(s). Le légataire universel est celui qui est en droit de recueillir la totalité de la succession par opposition au légataire à titre universel qui a la vocation pour recevoir une quote-part de la succession et au légataire à titre particulier qui reçoit un bien spécifique.

Les règles de représentation successorale ne s'appliquent pas en matière d'assurance vie. Ceci veut dire que si le bénéficiaire de la police d'assurance est un enfant et que celui-ci n'est pas vivant au moment de l'ouverture de la succession, le produit d'assurance ne s'accroîtra pas aux descendants de cet enfant.

Il peut être intéressant que les polices d'assurance vie soient léguées sous forme de legs particuliers. On se souvient que le bien faisant l'objet d'un legs particulier n'est pas inclus dans les biens de la succession. Ceci protège ces valeurs contre une succession insolvable.

Si le contrat mentionne un bénéficiaire et que le testament mentionne une autre personne, le testament doit révoquer de façon expresse toute désignation antérieure.

Il faut cependant noter que la désignation d'un conjoint à titre de bénéficiaire dans un document autre que le testament est irrévocable à moins

« Il est important de savoir que si le bénéficiaire de la police d'assurance vie est le conjoint, le descendant ou l'ascendant du titulaire de la police, le produit d'assurance vie est insaisissable. »

d'avoir stipulé de façon expresse que cette désignation soit révocable. La désignation de toute autre personne est révocable sauf mention expresse d'irrévocabilité dans un document autre que le testament. Si la police d'assurance indique que le conjoint est le bénéficiaire sans autre mention, cette désignation ne peut pas être révoquée.

Il est important de savoir que si le bénéficiaire de la police d'assurance vie est le conjoint, le descendant ou l'ascendant du titulaire de la police, le produit d'assurance vie est insaisissable. L'insaisissabilité de la police est en force tant que le bénéficiaire n'a pas touché à la somme assurée.

La séparation de corps ne porte pas atteinte aux droits du conjoint dans le produit d'assurance vie. Toutefois, le divorce ou l'annulation du mariage rend la désignation caduque.

Lorsque des personnes font des affaires par l'entremise d'une compagnie, il est bien avisé que celles-ci détiennent une police d'assurance sur la vie de chacun des actionnaires pour financer le rachat des actions au décès d'un actionnaire. Le produit d'assurance vie n'étant pas imposable, il peut être versé aux actionnaires par voie de dividende non imposable provenant du compte de dividende en capital. Un choix à cet effet doit être effectué à l'aide de formulaires prescrits auprès des autorités fiscales.

Plusieurs planifications successorales sont élaborées avec les produits d'assurance vie dans le cadre de structures corporatives. Une police d'assurance vie acquise avant le 27 avril 1995, dont la compagnie est titulaire et qui servait à financer le rachat des actions dans le cas d'un décès d'un actionnaire, peut être utilisée pour minimiser les impôts au décès découlant la disposition présumée au décès des actions de la compagnie.

La police d'assurance vie surnommée *criss cross* est aussi utilisée dans le cas de partenaires faisant affaires par le biais d'une société de personnes dans le but d'avoir la liquidité nécessaire pour racheter la part d'un des associés à son décès.

Nul doute que le produit d'assurance vie est un outil indispensable dans plusieurs planifications successorales. Toutefois, il doit être choisi avec soin pour répondre aux besoins réels de cette planification. ■

« Nul doute que le produit d'assurance vie est un outil indispensable dans plusieurs planifications successorales. Toutefois, il doit être choisi avec soin pour répondre aux besoins réels de cette planification. »

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.

CCPP
Membre
R&D

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.

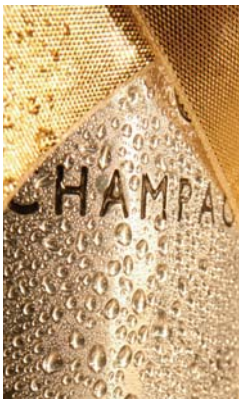
Au cours des essais cliniques, la fréquence globale des effets indésirables associés à ACTONEL à 5 mg, 1 fois par jour, était comparable à celle observée avec le placebo. Les effets indésirables le plus fréquemment signalés (placebo *vs* ACTONEL à 5 mg) étaient les douleurs abdominales (3,3 % *vs* 4,1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

BOIRE DU CHAMPAGNE, C'EST UN PLAISIR QU'IL FAUT RENOUVELER LE PLUS SOUVENT POSSIBLE, MAIS TOUJOURS AVEC MODÉRATION. C'EST DONC DU MATIN AU SOIR ET DU SOIR AU MATIN QUE PEUVENT SE PRÉSENTER OU SE CRÉER LES OCCASIONS DE BOIRE DU CHAMPAGNE, POUR LE SYMBOLE QU'IL REPRÉSENTE, MAIS AUSSI PARCE QU'IL EST UN EXCELLENT VIN, ÉVIDENCE TROP SOUVENT PERDUE DE VUE. DANS UNE CERTAINE MESURE, CEPENDANT, AUX DIVERSES ACTIVITÉS DE LA JOURNÉE CORRESPONDENT DES HABITUDES PARTICULIÈRES DE CONSOMMATION DU CHAMPAGNE.

« Vin de fête, vin qui délie les langues et facilite les approches, il se marie avec les amuse-gueules qui circulent de plateau en plateau, il orne la main des femmes et donne aux hommes l'envie de les resservir. »

LE CHAMPAGNE À L'APÉRITIF

Nous sommes à l'apéritif, dans l'instant magique où le Champagne est roi. Vin de fête, vin qui délie les langues et facilite les approches, il se marie avec les amuse-gueules qui circulent de plateau en plateau, il orne la main des femmes et donne aux hommes l'envie de les resservir. C'est le moment de servir un Champagne Blanc de Blancs, plutôt jeune, doué d'une fraîcheur qui ouvre l'appétit et séduit les bouches encore vierges. Il va préparer le palais au repas qui va suivre, il est la première impression gustative de la fête qui s'annonce. Pour le mettre en valeur, les petites tartes au fromage, les fruits secs, les toasts au saumon fumé, au foie gras, les petites tranches d'andouillette seront préférables aux mélanges sucrés, aux micro pizzas ou aux charcuteries trop rustiques.

LES DÉJEUNERS ET DÎNERS AU CHAMPAGNE

Rien ne vaut le repas au Champagne où le grand vin est servi exclusivement du début à la fin. Bien conçu, c'est le sommet du raffinement et de l'élégance.

« Le Champagne va préparer le palais au repas qui va suivre, il est la première impression gustative de la fête qui s'annonce. »

« Rien ne vaut le repas au Champagne où le grand vin est servi exclusivement du début à la fin. Bien conçu, c'est le sommet du raffinement et de l'élégance. »

Champagne et ces nobles personnages ne se font pas concurrence, ils se complètent. Les repas au Champagne ne peuvent qu'être occasionnels et ils prennent ainsi une valeur d'exception.

Ainsi compris, le repas au Champagne crée la fête et met les convives en état de grâce, avant même que les agapes aient commencé. Toute fête suppose en effet un décor; avec le Champagne, il est réalisé tout naturellement par le seau à glace et l'habillage somptueux de la bouteille, qui n'attend que les trois coups du début de la cérémonie pour laisser éclater le feu d'artifice de ses bulles.

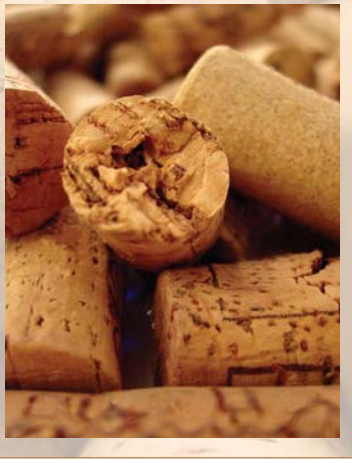
Au premier verre, le Champagne donnera le ton qui, selon les circonstances, sera celui de la confidence, de la jovialité, voire de l'intellectualité, car il est le plus éclectique des vins, et ses effets sur le psychisme donnent à chacun ce qu'il en attend. C'est en outre un vin merveilleux en toutes saisons. En été, il permet de boire frais tout au long du repas. En hiver, il rafraîchit la chaleur communicative des banquets, qui peut également être celle des tête-à-tête.

Le repas au Champagne n'a pas seulement pour avantage d'assurer la réussite d'ambiance d'un déjeuner ou d'un dîner, c'est une formule commode à plusieurs égards. Il évite le panachage des vins et en cela il est d'actualité. L'hôte n'a pas à se préoccuper de choisir entre plusieurs vins et de régler l'ordre d'apparition de ceux qu'il aurait retenus, ce qui peut poser à certains quelques soucis. En outre, les convives s'en trouvent bien, car il en est dont l'organisme s'accommode mal d'un mélange de vins; c'est d'ailleurs ce qui fait le succès du Champagne pour les repas d'affaires, car il laisse l'esprit clair et le corps léger.

Il n'est dans l'esprit de personne de ne pas accueillir aux repas les excellents vins du Bordelais, de la Bourgogne, de l'Alsace, de la Loire, des Côtes-du-Rhône et des autres vignobles de France et de l'étranger. Les déguster (avec modération) est souvent un plaisir rare dont il serait bien dommage de se priver. Le

« Au premier verre, le Champagne donnera le ton qui, selon les circonstances, sera celui de la confidence, de la jovialité, voire de l'intellectualité, car il est le plus éclectique des vins, et ses effets sur le psychisme donnent à chacun ce qu'il en attend. »

Le saviez-vous ?



Le bouchon de liège est né avec le champagne

C'est au début du XVIIIe siècle, en mettant au point le processus de champagnisation, que Dom Pérignon, le célèbre moine bénédictin français, s'aperçoit que les bondons de bois, enveloppés de feuilles de chanvre huilées, utilisés pour fermer les bouteilles, sautent régulièrement sous l'effet de la pression. Il pense alors à les remplacer par du liège, dont il a découvert les extraordinaires propriétés élastiques en Catalogne, et marque ainsi le début d'une nouvelle ère.

CHAMPAGNE ET FROMAGES

Il n'y a pas meilleur accord que celui du coulommiers et du Champagne, on choisira un brut non millésimé plutôt corsé, le moelleux du premier et la vivacité du second font merveille lorsqu'ils se rencontrent. On peut y ajouter le maroilles, le camembert, le reblochon, le comté ou le brie. On évitera par contre tous les persillés, l'accord serait contre nature.

LE CHAMPAGNE AU DESSERT

C'est au dessert des deux repas principaux que coule surtout le Champagne. Les puristes le regrettent car ce n'est pas le meilleur moment : à la fin du repas les sens sont émoussés et ne peuvent percevoir toutes les finesses d'un vin aussi délicat que le Champagne. En outre, comment apprécier un vin dans le brouhaha qui termine parfois un dîner.

En ce qui concerne les possibilités d'appréciation du vin, le Champagne est cependant à sa place en fin de repas si on le choisit dosé. Mais c'est en général du brut que l'on verse, ce qui rend difficile la compatibilité du vin et du dessert, la siccité de l'un s'opposant à la douceur de l'autre. Les Champagnes dosés, au contraire, s'harmonisent bien avec les mets sucrés et c'est justement pour cette raison qu'en tant que vins de dessert, ils ont conquis leur place à table dans la première moitié du XIXe siècle. En outre, si on a bu des Champagnes bruts au cours du repas, il est logique de se reposer le palais avec un vin plus doux, comme on le fait pour les mets avec le dessert. Dans leur grande majorité, les gastronomes et experts sont formels : le Champagne convient aux desserts et aux pâtisseries du goûter, à condition qu'il soit sec ou demi-sec.

EN FIN DE SOIRÉE

Si le dessert n'est pas la place de choix du Champagne, il reprend sa prééminence lorsque les papilles se sont reposées. En fin de soirée, lorsque les conversations se prolongent, le Champagne peut tenir un discours jusqu'au fond de la nuit. C'est alors la place des Cuvées de Prestige les plus folles et les plus rares; on les sirotera à petites lampées, accompagnées d'un cigare de la Havane, en refaisant le monde au coin du canapé. ■

Source : www.maisons-champagne.com
encyclopedie/vignes au plaisir

« Dans leur grande majorité, les gastronomes et experts sont formels : le Champagne convient aux desserts et aux pâtisseries du goûter, à condition qu'il soit sec ou demi-sec. »

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

UN VOYAGE DANS L'ESPACE... POURQUOI PAS?

UN TREK SUR MARS? UN VOYAGE DE NOCES SUR LA LUNE? UN SÉJOUR EN HÔTEL ORBITAL? LE TOURISME SPATIAL N'EST PLUS UN RÊVE DE DOUX DINGUE. IL EXISTE DÉJÀ!

IMAGINEZ-VOUS DANS UN ENGIN SPATIAL… IL VOUS FAIT FILER DROIT VERS LES ÉTOILES, IL RÈGLE SA VITESSE À 3 500 KM/HEURE, TITILLE L'ESPACE EN PARVENANT À ENVIRON 100 KM D'ALTITUDE (CONSIDÉRÉ COMME LA FRONTIÈRE AVEC L'ESPACE), RESTE EN APESANTEUR ET HOP, REBASCULE EN CHUTE LIBRE ET ATTERRIT SUR TERRE COMME UN AVION. Y CROYEZ-VOUS?

« Le développement spatial sera le moteur économique qui permettra de réellement abaisser le coût d'un voyage dans l'espace au cours des prochaines années. Tout comme les débuts de l'aviation commerciale, le voyage spatial est cher et exclusif. Ensuite toutefois, il deviendra plus abordable et accessible. »

LE TOURISME SPATIAL, RÊVE OU RÉALITÉ?

Le tourisme spatial est le tourisme qui concerne l'espace. Le tourisme spatial, c'est lorsque qu'une personne achète un billet pour aller dans l'espace, comme pour aller au Pérou ou en Safari! C'est un nouveau type d'exotisme qui se forme et qui semble attirer nombre d'aventuriers en devenir.

Pour beaucoup, le tourisme spatial est un rêve. Qui, encore jeune, n'a jamais imaginé ne serait-ce que flotter dans l'espace… ou fouler le sol lunaire? Des millions d'êtres humains se sont passionnés pour l'épopée spatiale de juillet 1969, ils ont vécu en direct le célébrissime « Un petit pas pour l'Homme, un grand bond pour l'humanité » de Neil Armstrong. C'est avec la génération Apollo 11 que le désir de l'espace s'est vraiment imposé. Et, aujourd'hui, cette limite que l'on croyait réservée aux Yuri Gagarine paraît plus que jamais franchissable.

Le tourisme spatial, bien que réalité, prendra cependant un certain temps avant de se concrétiser. Les débuts du tourisme spatial seront réservés à quelques privilégiés. Il y a cinquante ans, un Paris–New York coûtait plusieurs années de salaire. Aujourd'hui, pratiquement tout le monde peut se le permettre. Il en sera de même avec la démocratisation du tourisme spatial : les coûts de production et les prix baisseront. Le tourisme spatial, cependant, sera toujours dispendieux : en 2010, 2020 on peut estimer le coût d'un tel voyage autour d'une dizaine de milliers de dollars. Le marché pour un tel tourisme de luxe existe déjà : safari, ascension de l'Everest... Bien sûr, il faudra être en bonne santé et en bonne forme physique, mais il n'y a pas de contre-indication majeure et tout le monde pourra un jour partir dans l'espace. Le tourisme spatial existe et il est en pleine évolution!

L'importance de l'exploration spatiale est capitale pour le devenir de l'humanité. Aujourd'hui, toujours, nous ne pouvons répondre aux questions de l'origine de l'univers et de notre place dans celui-ci. Comment la Lune s'est elle formée? Comment comprendre et reproduire le processus énergétique autonome du Soleil? Comment pouvons-nous propulser nos sondes spatiales de manière rapide et peu onéreuse? Quel est l'âge exact de l'univers?

Quelle est cette matière sombre qui représente 90 % de la masse de l'univers? Autant de questions qui placent l'humanité dans l'ignorance quasi totale de son propre environnement.

Le développement spatial sera le moteur économique qui permettra de réellement abaisser le coût d'un voyage dans l'espace au cours des prochaines années. Tout comme les débuts de l'aviation commerciale, le voyage spatial est cher et exclusif. Ensuite toutefois, il deviendra plus abordable et accessible.

VOL SUBORBITAL

Le vol suborbital marque le début du voyage spatial. Les premières dates de départ sont prévues pour la fin de l'année 2007. Le vol suborbital présente l'avantage de donner exactement les mêmes sensations qu'un plus long vol en orbite. En vol suborbital, vous pourrez atteindre la frontière spatiale et voler en apesanteur pendant quelques minutes. Votre vitesse ne permet pas de vous maintenir en orbite constante autour de la Terre (vol orbital).

UNIKTOUR ESPACE, LA PREMIÈRE AGENCE DE VOYAGE SPATIAL AU CANADA

Le voyage spatial a été le rêve de beaucoup d'entre nous depuis que nous avons vu, dans les années soixante, les premiers hommes envoyés par la NASA dans l'espace, ainsi que les missions Apollo vers la Lune. Beaucoup ont alors pensé que bientôt le voyage spatial serait accessible, mais rien n'a bougé en quarante ans.

Depuis 2004, avec le concours X price (www.xpcup.com), le voyage spatial a connu un regain de popularité. Le vol suborbital marque les débuts du voyage spatial et Uniktour Space Inc. est la première agence canadienne à commercialiser des voyages touristiques spatiaux. Forte de leur expérience dans les voyages aventures haut de gamme (www.uniktour.com), ils offrent maintenant l'espace! Il y a fort à parier qu'ils seront également de la partie lorsque les vols commerciaux orbitaux et les hôtels orbitaux seront disponibles!

L'EXPÉRIENCE

L'engin spatial-suborbital s'avance sur la piste de décollage et prend son envol de la même façon qu'un avion conventionnel. Il monte rapidement et atteint une altitude de plus de 20 000 pieds. À cette étape-ci, le pilote astronaute active le moteur-fusée et continue sa montée quasi verticale.

Lorsque les moteurs s'éteignent, vous ressentez l'apesanteur pendant que l'appareil s'envole dans l'espace. Vous observerez par la fenêtre une vue spectaculaire de la Terre, vue qui n'a été observée auparavant que par un groupe restreint.

Dans les minutes qui suivent, vous commencez votre descente. Le système de protection thermique transfère de façon sécuritaire la chaleur exercée par la rentrée, ralentissant ainsi votre descente. La journée se termine par une réception et l'honneur de recevoir vos ailes d'astronaute civil!

Le programme de vol suborbital comprend un entraînement personnalisé (CAST) qui a lieu à deux endroits en Oklahoma, aux États-unis.

« Le vol suborbital présente l'avantage de donner exactement les mêmes sensations qu'un plus long vol en orbite. »

QUE PEUT NOUS AMENER LE DÉVELOPPEMENT SPATIAL?

LES ASTÉROÏDES : UNE MINE DE RESSOURCES

Les astéroïdes – comme les comètes dormantes – renferment d'énormes quantités de minéraux et de gaz. Rien que l'exploitation minière des millions de tonnes de métaux contenus dans une aérosidérolite est 20 fois plus rentable que l'extraction d'une masse équivalente de minerais sur Terre. Il ne fait aucun doute qu'au XXIIe siècle, l'Homme construira des usines sur les astéroïdes, en particulier sur les corps gravitant non loin de la Terre.

À l'image de la future exploitation minière de la Lune, les astéroïdes apporteront à leur tour une solution à l'épuisement des ressources naturelles sur Terre. Transformés en véritables mines à ciel ouvert, ils offrent en effet des millions de tonnes et pour des milliards de dollars de matière première, parmi lesquelles beaucoup de fer et de métaux du groupe des platines.

LA TÉLÉDÉTECTION

Un deuxième volet important est l'étude des fluides et des matériaux, c'est-à-dire le comportement des liquides et des matériaux, de la croissance des cristaux et de la physique en général. Les conditions particulières de l'espace permettent d'étudier avec précision de tels phénomènes qui, sur Terre, sont contrecarrés par les effets de convection et de sédimentation. L'absence de sédimentation, par exemple, permet de mélanger des fluides de différentes densités et de produire des matériaux plus purs et plus résistants, comme des céramiques ou les célèbres sphères de latex. En pharmacologie, l'absence de gravité facilite la cristallisation des protéines, augmente leur volumétrie et permet de créer des médicaments plus stables. La technologie spatiale a également permis à des sociétés civiles de construire des revêtements hydrophobes assurant un meilleur écoulant du flux pour les avions de ligne, des vêtements protecteurs pour les enfants souffrant de carences immunitaires et quantité d'objets industriels plus performants, tels des filtres à air, des billes de latex, etc.

RECHERCHE EN MICROGRAVITÉ

La physique fondamentale trouve également en état de microgravité un environnement propice pour tester la théorie de la relativité d'Einstein et la mise au point de mécanismes d'horloger très sensibles, tels ceux des horloges atomiques pour les satellites de navigation du système GPS (Global Positioning System), dont la précision est contrecarrée sur Terre par le mouvement brownien des atomes et la force de gravité.

L'ENTRAÎNEMENT INCLUT :

Programme CAST :

- Hébergement pour 5 nuitées
- Trois repas par jour
- Combinaison de vol
- Documents du programme (manuels et documentation)
- Entraînement/conditionnement physique journalier
- Vidéo des points saillants de l'entraînement CAST de votre équipe
- Fiches des modules

Voyage spatial :

- Un siège réservé sur le XP
- Hébergement pour 1 nuitée
- Petit-déjeuner et lunch la journée du voyage
- Vidéo de votre expérience de vol
- Vos ailes d'astronaute civil

LE PRIX

Le tarif pour les 25 premiers passagers à bord du XP est fixé à 250 000 $ USD. Les 25 premiers passagers feront partie d'un club exclusif nommé le « *Founder's Flight Club* ». Pour les passagers réguliers assis derrière le pilote, le tarif est fixé à 200 000 $ USD. Le tarif estimatif d'un vol dans 10 ans est d'environ 50 000 $ USD.

VOL PARABOLIQUE

Les vols paraboliques permettent de simuler la microgravité. Ces manoeuvres paraboliques, réalisées par des jets commerciaux spécialement modifiés, permettent d'obtenir un état de chute libre de courte durée recréant ainsi des conditions d'apesanteur. Durant l'arc ascendant de la parabole décrite par l'avion, la poussée des moteurs est contrôlée de sorte à annuler la portance. L'avion entre donc en chute libre lorsqu'il atteint le sommet de la parabole et pendant une partie de l'arc descendant. On peut ainsi obtenir des conditions de microgravité pendant 15 à 20 secondes. On peut atteindre des conditions de microgravité quasi parfaites pendant 5 à 8 secondes.

En fait, schématiquement, on peut dire que l'avion se « laisse tomber ». Tout ce qu'il contient tombe également, et ce, à la même vitesse (c'est d'ailleurs le résultat du Principe d'Équivalence) : par conséquent, à l'intérieur de l'avion, on « flotte ».

En fait, sur Terre, un objet a un poids car il est attiré par le centre de la Terre, qui est très massif (tous les objets s'attirent, plus ou moins fortement, suivant leur masse). Il subit une accélération de 1 g. Si on le met sur une balance, il affiche par exemple 1 kg. Si on dit qu'il subit une accélération de 2 g, cela signifie qu'il subit une accélération 2 fois plus forte, et donc la balance indique 2 kg. Si l'on « flotte », c'est qu'on est en 0 g, donc la balance affiche 0 kg.

L'ITINÉRAIRE

Une parabole est divisée en 3 phases :

Phase 1 : Depuis un vol horizontal, à 20 000 pi (8000 - 9000 mètres), lors duquel l'accélération est « normale » (1 g), l'avion accélère vers le haut avec un angle d'environ 45°. Son accélération est alors de 1,8 g, ce qui se traduit dans l'avion par le fait que les objets pèsent 2 fois plus lourd. Il monte ainsi pendant une vingtaine de secondes et arrive à 24 000 pi.

Phase 2 : Le pilote réduit fortement la poussée des moteurs pendant une vingtaine de secondes, de façon à ce que les forces qui agissent sur l'appareil s'annulent, sauf son poids. Uniquement soumis à son propre poids, l'avion est alors en « chute libre ». Nous sommes dans la phase 0 g (en fait, environ 10-2 g), c'est à dire la phase d'apesanteur (ou plutôt « micropesanteur », puisqu'elle n'est pas totalement nulle). Un objet dans la cabine n'a « plus de poids ».

Que fait l'avion sans les moteurs? Grâce à sa vitesse initiale lors de son ascension (avant de couper les moteurs), il continue à monter encore un peu, puis pique du nez vers le bas, toujours plus fort, en redescendant.

Phase 3 : Lorsque l'inclinaison de l'avion lors de sa descente arrive à 45°, le pilote remet les moteurs à fond et l'avion subit alors une accélération du même type que celle de la montée (1,8 g), pendant 20 secondes, jusqu'à revenir à 1 g, en vol horizontal. Il est prêt pour une nouvelle parabole! Donc en gros, un vol parabolique permet d'obtenir 20 secondes d'apesanteur. Lors de la campagne, une trentaine de paraboles sont réalisées, pour une durée totale de vol de 2 à 3 heures. ■

LE PRIX

Le tarif est de 3 750 $ USD + taxes. Ce prix ne comprend pas le transport jusqu'à Fort Lauderdale.

Information
Pour connaître les prochains départs et/ou réserver :
info@uniktourspace.com

Uniktour Aventures
1720, rue Fleury Est
Montréal, Québec H2C 1T2

Tél. : 514-722-0909
Sans frais : 1-866-722-0909
Fax : 514-722-2064

FAIM DE NUIT

À PARTIR DE
21 H/21 $

CHOISISSEZ :
UNE ENTRÉE + UN PLAT
OU
UN PLAT + UN DESSERT

Sélection parmi notre excellente table d'hôte.

CHEZ LÉVÊQUE
www.chezleveque.ca

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

Répertoire des annonceurs

LE GROUPE JEAN COUTU
www.jeancoutu.com 1

ROCHE DIAGNOSTICS
www.rochediagnostic.ca 2

LABORATOIRE SUISSE
www.labsuisse.com 43

KRILEX
www.krilex.com 13

PLANIMÉDIC
planimedic@planimedic.com 15

SOCIETE CANADIENNE DU CANCER
www.cancer.ca 19

DALE PARIZEAU LM
www.dplm.com/fmoq 21

FORCE FINANCIÈRE EXCEL
www.groupexcel.com 23

SCHERING CANADA INC.
Remicade Infliximab ..... 25-26 / 60-63

SANOFI AVENTIS
www.sanofi-aventis.ca
Lantus SoloSTAR ..... 11 / 57-59
Actonel ..... 46-47 / 64-66

OPTIMUM GESTION DE PLACEMENTS INC.
www.optimumgestion.com 45

MAGAZINE VINS & VIGNOBLES
www.vinsetvignobles.com 51

CHEZ LÉVÊQUE
www.chezleveque.ca 55

LE MAS DES OLIVIERS 56

BANQUE NATIONALE
www.bnc.ca/professionnelssante 67

MERCK FROSST
Januvia
www.januvia.ca 68

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'ASTHME ET LES MPOC

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

Administration uniquotidienne

LANTUS® SoloSTAR®

insuline glargine

Résumé des renseignements posologiques

Critères de sélection des patients

CLASSE THÉRAPEUTIQUE : Antidiabétique – Analogue recombiné de l'insuline humaine à action prolongée.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

LANTUS (insuline glargine injectable [ADN recombiné]) est un nouvel analogue de l'insuline humaine obtenu par recombinaison génétique pour administration uniquotidienne par voie sous-cutanée, indiqué dans le traitement des patients de plus de 17 ans atteints de diabète de type 1 ou de type 2 devant prendre de l'insuline basale (à action prolongée) afin de maîtriser leur glycémie.

LANTUS est aussi indiqué dans le traitement des enfants atteints de diabète de type 1 devant prendre de l'insuline basale (à action prolongée) afin de maîtriser leur glycémie.

CONTRE-INDICATIONS

LANTUS (insuline glargine injectable [ADN recombiné]) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients qui entrent dans la composition de ce produit ou de son contenant (voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie pour connaître la liste complète des ingrédients).

Populations particulières

Femmes enceintes : *Effets tératogènes :* On doit aviser les patientes diabétiques qui deviennent enceintes ou qui envisagent de le devenir d'en informer leur médecin. On ne dispose d'aucune étude clinique rigoureuse sur l'administration d'insuline glargine chez la femme enceinte. Seul un nombre restreint de femmes enceintes ont été exposées à l'insuline glargine dans le cadre de la surveillance postcommercialisation. Comme avec les autres insulines, on n'a constaté aucune tendance laissant présumer un lien entre l'issue défavorable de certaines des grossesses et l'emploi de l'insuline glargine. Les besoins en insuline peuvent diminuer au cours du premier trimestre de la grossesse, mais ils augmentent en général au cours des deuxième et troisième trimestres pour finalement diminuer rapidement après l'accouchement. Une surveillance étroite de la glycémie est donc essentielle chez ces patientes.

Femmes qui allaitent : On ne sait pas si l'insuline glargine est excrétée en quantité importante dans le lait maternel. Par conséquent, on doit faire preuve de prudence si l'on prescrit LANTUS à une femme qui allaite. Un ajustement de la dose d'insuline et du régime alimentaire peut être indiqué chez ces patientes.

Enfants (> 6 ans) : L'innocuité et l'efficacité de LANTUS ont été établies chez l'enfant de plus de 6 ans atteint de diabète de type 1.

Personnes âgées (> 65 ans) : Au cours d'études cliniques, la seule différence relevée dans le sous-groupe de patients âgés de 65 ans et plus, par rapport à la population globale, a été une hausse prévisible de la fréquence des événements cardiovasculaires, tant chez les patients traités par l'insuline glargine que chez ceux traités par l'insuline humaine NPH. L'hypoglycémie peut être difficile à reconnaître chez la personne âgée. La dose initiale, les paliers d'augmentation et la dose d'entretien doivent être ajustés avec prudence afin d'éviter les réactions hypoglycémiques. La détérioration progressive de la fonction rénale peut s'accompagner d'une baisse constante des besoins en insuline. Une surveillance rigoureuse de la glycémie et l'ajustement posologique de l'insuline ou de ses analogues, y compris LANTUS, peuvent être nécessaires.

Renseignements relatifs à l'innocuité

MISES EN GARDE

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus courant d'un traitement par l'insuline, y compris LANTUS. Comme avec toute autre insuline, le moment d'apparition de la réaction hypoglycémique peut varier selon la préparation d'insuline. La surveillance glycémique est recommandée pour tous les patients diabétiques.

Tout changement d'insuline doit se faire avec prudence et uniquement sous surveillance médicale. Des changements dans la concentration, l'horaire d'administration, la marque (fabricant), le type (p. ex., insuline régulière, insuline NPH ou analogue de l'insuline), la source (animale, humaine) ou le procédé de fabrication (ADN recombiné *vs* origine animale) de l'insuline peuvent nécessiter un ajustement de la posologie. Si des hypoglycémiants oraux sont administrés en concomitance, il se peut qu'on doive aussi en ajuster la dose. Lorsqu'on entreprend un traitement par LANTUS, les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie peuvent être différents, moins prononcés ou même carrément absents, comme avec toute autre insuline. Compte tenu de l'effet prolongé de LANTUS administré par injection sous-cutanée, le rétablissement à la suite d'un épisode d'hypoglycémie pourrait être plus long.

On ne doit pas mélanger LANTUS avec une autre insuline ni le diluer dans une autre solution. Le fait de diluer ou de mélanger LANTUS risque de troubler la solution et d'altérer de manière imprévisible la pharmacocinétique de même que la pharmacodynamie (p. ex., début d'action, atteinte du pic maximal) de LANTUS et/ou de l'insuline mélangée.

PRÉCAUTIONS

Généralités : L'administration de LANTUS (insuline glargine injectable [ADN recombiné]) par voie intraveineuse ou intramusculaire n'est pas indiquée. La durée d'action prolongée de l'insuline glargine dépend de son injection dans le tissu sous-cutané. L'administration intraveineuse de la dose usuelle sous-cutanée pourrait se solder par une hypoglycémie grave.

Une hypoglycémie peut survenir lorsque la dose d'insuline est trop élevée par rapport aux besoins en insuline du patient (voir la section **Hypoglycémie**, ci-après). La prise d'une dose trop faible d'insuline ou l'arrêt du traitement, surtout chez les patients atteints de diabète de type 1, peut donner lieu à une hyperglycémie et à une acidocétose diabétique. Une réaction hypoglycémique ou hyperglycémique non corrigée peut provoquer une perte de conscience, le coma ou la mort.

Hypoglycémie : Comme dans le cas de toute autre préparation d'insuline, l'administration de LANTUS peut entraîner des réactions hypoglycémiques, surtout au début du traitement. L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus courant des insulines. Les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie peuvent différer d'une personne à l'autre, ou encore être moins prononcés ou carrément absents dans certaines circonstances, notamment chez les patients dont l'équilibre glycémique est grandement amélioré, les personnes âgées, les patients qui présentent une neuropathie autonome, les patients dont l'hypoglycémie se manifeste graduellement, et chez ceux qui présentent un diabète depuis longtemps, une maladie mentale ou qui prennent certains médicaments en concomitance, comme des bêtabloquants. L'hypoglycémie peut survenir à la suite de l'utilisation d'autres substances, dont l'alcool, les médicaments contre les troubles psychiatriques, les drogues illicites et les contraceptifs sous forme de comprimés, d'injections et de timbres (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**). De telles situations peuvent provoquer une hypoglycémie grave (entraînant éventuellement une perte de conscience) sans que le patient n'en perçoive les signes.

Le moment d'apparition de la réaction hypoglycémique dépend du profil d'activité de l'insuline administrée et risque donc de varier si l'on modifie le traitement ou l'horaire d'administration du médicament.

Comme avec toute autre insuline, on doit faire preuve d'une prudence accrue (y compris resserrer la surveillance glycémique) chez les populations davantage exposées aux séquelles cliniques graves d'un épisode d'hypoglycémie.

Réaction au point d'injection et réactions allergiques : Comme avec toute autre insulinothérapie, une lipodystrophie peut se produire au point d'injection de LANTUS et risquer de retarder l'absorption de l'insuline. Rougeur, douleur, démangeaisons, urticaire, enflure et inflammation font partie des autres réactions possibles au point d'injection. Pour contrer ou minimiser ces réactions, on recommande de faire la rotation des points d'injection dans une même région d'administration. La plupart des réactions mineures à l'insuline se résorbent en quelques jours ou en quelques semaines.

Les réactions allergiques immédiates sont rares. De telles réactions à l'insuline (y compris à l'insuline glargine) ou à l'un des ingrédients entrant dans sa composition peuvent prendre la forme de réactions cutanées généralisées, d'un œdème de Quincke, d'un bronchospasme, d'hypotension ou d'un choc et risquent de mettre la vie du patient en danger.

GRAVITÉ ET INCIDENCE D'EFFETS INDÉSIRABLES (voir la liste complète)

Diabète de type 1 et de type 2 chez l'adulte : Les effets indésirables les plus fréquents liés à l'emploi de LANTUS (insuline glargine injectable [ADN recombiné]) sont les suivants : **Organisme entier :** réaction allergique; **Hypoglycémie; Peau et annexes cutanées :** réaction au point d'injection, lipodystrophie, prurit et éruption cutanée; **Autres :** production d'anticorps; **Fonction visuelle :** Un changement marqué de l'équilibre glycémique peut causer un déficit visuel passager en raison d'une altération temporaire de l'équilibre des fluides oculaires et de l'indice de réfraction du cristallin.

Diabète de type 1 chez l'enfant et l'adolescent

Étude 3003 : L'effet indésirable le plus fréquent a été la lipodystrophie, une conséquence connue des injections d'insuline, mais les cas étaient essentiellement bénins. Les manifestations au point d'injection ont été évaluées comme pouvant être liées au médicament chez 9 sujets (5,2 %) traités par LANTUS et chez 5 sujets (2,9 %) traités par l'insuline humaine NPH. Toutefois, aucun d'eux n'a dû abandonner l'étude en raison de ces manifestations.

Étude 3013 : Prolongation de l'étude 3003, soit une étude de suivi à long terme, non comparative, dans le cadre de laquelle on a observé, pendant une période de 201 à 1159 jours, 143 patients de l'étude 3003 qui avaient reçu LANTUS et qui étaient parvenus à un équilibre glycémique. Les effets indésirables les plus fréquents ont été les infections des voies respiratoires supérieures, une infection et la rhinite. Notons que lorsque l'on compare les résultats des études quant à l'innocuité des traitements, il faut tenir compte des différentes durées d'exposition.

Étude 4005 : Étude comparative avec randomisation et permutation croisée menée auprès de 26 sujets âgés de 12 à 20 ans qui ont reçu LANTUS associé à de l'insuline lispro et de l'insuline humaine NPH associée à de l'insuline humaine régulière. La répartition des effets indésirables a été semblable pour les 2 schémas posologiques. Les effets indésirables les plus fréquents ont été les infections des voies respiratoires supérieures et la gastro-entérite.

Pour signaler un effet indésirable, communiquez avec Santé Canada par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-234-2345, par télécopieur (numéro sans frais) :
1-866-678-6789 ou par courriel à l'adresse : cadrmp@hc-sc.gc.ca. Vous pouvez également communiquer avec sanofi-aventis Canada Inc., Laval (Québec) H7L 4A8, au
1-888-852-6887.

Administration

Considérations posologiques

LANTUS (insuline glargine injectable [ADN recombiné]) est un nouvel analogue de l'insuline humaine obtenu par recombinaison génétique. Sa puissance est pratiquement la même que celle de l'insuline humaine. L'action hypoglycémiante de LANTUS, uniforme et prolongée, dépourvue de pic prononcé, permet de répondre aux besoins en insuline basale avec une seule injection quotidienne. LANTUS s'administre par injection sous-cutanée, 1 fois par jour. Le médicament peut être utilisé à n'importe quel moment de la journée, mais à la même heure chaque jour.

Les cibles glycémiques, les doses et l'horaire d'administration des antidiabétiques doivent être déterminés et ajustés en fonction de chaque patient.

Il peut être nécessaire d'ajuster la dose, par exemple, dans les cas suivants : modification de l'horaire d'administration, variation de poids, changement du mode de vie ou autre circonstance susceptible d'augmenter le risque d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie (voir la section **MISES EN GARDE** et **PRÉCAUTIONS – Hypoglycémie**). La présence d'une affection concomitante peut aussi nécessiter un ajustement de la dose (voir la section **MISES EN GARDE** et **PRÉCAUTIONS – Affections concomitantes**). Toute modification de la dose d'insuline doit se faire sous la surveillance d'un médecin.

La durée d'action prolongée de LANTUS dépend de son injection dans l'espace sous-cutané. LANTUS ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. L'administration intraveineuse de la dose usuelle sous-cutanée pourrait entraîner une hypoglycémie grave (voir la section **MISES EN GARDE** et **PRÉCAUTIONS**).

Dans les cas de glycémie mal équilibrée ou d'épisodes répétés d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie, il est important, avant de procéder à un ajustement posologique, de vérifier l'observance du patient et de revoir avec lui les régions et la technique d'injection, la manipulation des dispositifs d'injection et tout autre facteur pertinent susceptible d'être à l'origine de ces déséquilibres.

La surveillance glycémique est recommandée pour tous les patients diabétiques.

LANTUS ne doit pas être utilisé pour traiter l'acidocétose diabétique. Dans cette situation, on doit privilégier une insuline à courte durée d'action administrée par voie intraveineuse.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Amorce du traitement par LANTUS : Dans des études cliniques menées auprès de patients atteints de diabète de type 2 n'ayant jamais reçu d'insuline, la dose de départ de LANTUS a été fixée à 10 U par jour, puis ajustée en fonction des besoins du patient (voir la section **ESSAIS CLINIQUES** de la monographie).

Remplacement de l'insuline par LANTUS : Quand on remplace une insuline à action intermédiaire ou prolongée par LANTUS, il peut être nécessaire d'ajuster le nombre d'unités et l'horaire d'administration de l'insuline à courte durée d'action ou de l'analogue à action rapide, ou encore la dose des hypoglycémiants oraux en fonction du risque d'hypoglycémie. Dans les études cliniques prévoyant le remplacement de l'insuline humaine NPH ou de l'insuline humaine ultralente, administrées 1 f.p.j., par LANTUS administré 1 f.p.j., la dose initiale n'a habituellement pas été changée.

Cependant, dans les études où il s'agissait de passer de l'insuline humaine NPH administrée 2 f.p.j., à LANTUS administré 1 f.p.j., la dose initiale (U) a dû être généralement réduite d'environ 20 % (par rapport au nombre d'UI quotidiennes totales d'insuline humaine NPH), puis ajustée en fonction de la réponse du patient.

On recommande donc la mise en place d'un programme rigoureux de surveillance métabolique sous contrôle médical durant la période de substitution et les quelques semaines qui suivent. Il peut être nécessaire d'ajuster le nombre d'unités de l'insuline à courte durée d'action ou de l'analogue de l'insuline à action rapide, de même que l'horaire d'administration. Cette précaution est particulièrement nécessaire chez les patients qui ont acquis des anticorps anti-insuline humaine et qui doivent recevoir de fortes doses d'insuline, et elle s'impose avec tous les analogues de l'insuline. Ces patients peuvent avoir une réponse insulinique plus marquée à LANTUS.

L'amélioration de l'équilibre métabolique et l'augmentation consécutive de la sensibilité insulinique peuvent nécessiter un ajustement plus précis de la dose de LANTUS de même que des autres insulines ou des hypoglycémiants oraux administrés en concomitance.

Administration : LANTUS doit être administré par injection sous-cutanée. On ne doit pas masser la région d'injection.

Comme avec toute autre insuline, on doit veiller à faire la rotation des points d'injection dans une même région d'administration (abdomen, cuisses ou partie supérieure des bras) d'une injection à l'autre. Les patients doivent être particulièrement vigilants quant à la rotation des points d'injection lorsqu'ils utilisent une insuline qui forme des microprécipités. On n'a pas relevé de différence d'absorption de l'insuline glargine au cours des essais cliniques selon la région d'injection (abdomen, cuisses ou partie supérieure des bras). Comme pour toute autre préparation d'insuline, l'exercice physique et d'autres variables peuvent modifier la vitesse d'absorption et donc le début et la durée d'action de LANTUS.

Préparation et manipulation : LANTUS est une solution claire; il ne s'agit pas d'une suspension.

Dans la mesure où la solution et son contenant le permettent, on doit examiner tout produit destiné à l'administration parentérale avant de l'administrer. On ne doit administrer LANTUS que si la solution est claire et incolore, exempte de particules visibles. Pour réduire au minimum le risque d'irritation locale au point d'injection, on recommande de laisser l'insuline atteindre la température ambiante avant de l'injecter.

Présentation en cartouche seulement : En cas de mauvais fonctionnement du stylo injecteur, on peut prélever LANTUS de la cartouche au moyen d'une seringue de 100 U pour l'injecter. **Il faut alors utiliser une nouvelle seringue stérile.**

Mélange et dilution : On ne doit pas mélanger LANTUS avec une autre insuline. Tout mélange risque de modifier le profil d'activité en fonction du temps de LANTUS et de causer des précipités dans la solution.

On ne doit pas diluer LANTUS. Toute dilution risque de modifier le profil d'activité en fonction du temps de LANTUS.

LANTUS (insuline glargine [ADN recombiné]) 100 unités par mL (100-U) est offert dans les formats suivants :

- Fioles de 10 mL.
- Cartouches de 3 mL, boîte de 5, à utiliser seulement avec les stylos injecteurs compatibles avec les cartouches LANTUS, conformément aux instructions du fabricant de ces dispositifs d'injection.
- Stylos injecteurs jetables préremplis SoloStar^MC de 3 mL, boîte de 5.

Études de référence

1. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J, on behalf of the Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The Treat-to-Target Trial. *Diabetes Care* 2003;26(11):3080–6.

* Étude ouverte avec randomisation portant sur 756 patients atteints de diabète de type 2 et recevant des antidiabétiques oraux et de l'insuline glargine ou NPH.

2. Monographie de LANTUS. Juillet 2007.

3. Guide d'utilisation du stylo injecteur LANTUS SoloSTAR, sanofi-aventis 2007.

4. Haak MD, Edelman S, *et al.* Comparison of usability and patient preference for the new disposable insulin device SoloStar versus FlexPen, Lilly disposable pen, and a prototype pen: an open-label study. *Clin Ther* 2007;29(4) : accès en ligne.

Renseignements supplémentaires

PRÉCAUTIONS :

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Bien qu'aucune étude n'ait été réalisée chez des patients diabétiques atteints d'insuffisance hépatique, les besoins en insuline LANTUS peuvent être diminués en raison d'une déficience de la gluconéogenèse et de l'atténuation du métabolisme insulinique.

Système immunitaire

L'administration d'insuline peut entraîner la production d'anticorps anti-insuline. Au cours des essais cliniques, on a observé une réactivité croisée des anticorps anti-insuline humaine et anti-insuline glargine similaire dans les groupes de traitement par l'insuline NPH et par l'insuline glargine, et les pourcentages de hausse et de baisse des titres ont été semblables. On n'a pas établi de corrélation, dans l'un ou l'autre des groupes de traitement, entre la hausse et la baisse de ces titres d'anticorps et les changements dans les taux d'HbA_{1C} ou les besoins totaux en insuline. En théorie, la présence de tels anticorps anti-insuline nécessiterait un ajustement de la dose d'insuline afin de corriger la tendance à l'hyperglycémie ou à l'hypoglycémie, mais aucun ajustement de cette nature n'a été constaté lors de l'analyse des données d'essais cliniques et de postcommercialisation disponibles sur LANTUS.

Affections concomitantes

Les besoins en insuline peuvent être modifiés par la présence de troubles concomitants, qu'il s'agisse d'une infection, d'une maladie physique, de troubles émotionnels ou de stress.

Fonction rénale

Bien qu'aucune étude n'ait été réalisée chez des patients diabétiques atteints d'insuffisance rénale, les besoins en insuline LANTUS peuvent être diminués en raison de l'atténuation du métabolisme insulinique. Une surveillance plus étroite de la glycémie de même qu'un ajustement posologique de l'insuline ou des analogues de l'insuline, incluant LANTUS, peuvent s'imposer chez les patients qui présentent une dysfonction rénale.

Comme dans le cas de toute autre préparation d'insuline, l'administration de LANTUS est sujette à une variabilité interindividuelle de la réponse en fonction du temps, mais aussi à une variabilité intra-individuelle selon le moment de l'administration, le taux d'absorption dépendant de l'apport sanguin, de la température et de l'activité physique.

L'insuline peut entraîner une rétention sodique et de l'œdème, en particulier chez les patients dont l'équilibre métabolique, auparavant mal maîtrisé, s'est amélioré grâce à une insulinothérapie intensive.

Les patients ayant acquis des anticorps anti-insuline humaine peuvent présenter une hypersensibilité à d'autres insulines, d'où un risque d'hypoglycémie et/ou de réaction allergique croisée.

Dans une étude clinique, l'injection intraveineuse d'insuline glargine et d'insuline humaine régulière a produit des symptômes d'hypoglycémie ou des réponses des hormones de contre-régulation similaires, tant chez les sujets sains que chez les patients adultes souffrant de diabète de type 1.

Le mélange de LANTUS et d'insuline humaine régulière juste avant l'injection chez le chien s'est soldé par un retard du début d'action et de l'atteinte de l'effet maximal de l'insuline humaine régulière. On a également observé une légère diminution de la biodisponibilité totale du mélange par rapport à celle de LANTUS et de l'insuline humaine régulière injectés séparément. On ne connaît pas la portée clinique chez l'humain de ces observations faites chez le chien.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients traités par LANTUS lors d'un essai comparatif mené chez l'enfant sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1. Effets indésirables survenus à une fréquence ≥1 % dans le cadre de l'étude 3003 présentés par système ou appareil (pourcentage de fréquence)

Effet indésirable (diagnostic)	Nombre (%) de sujets	
Système ou appareil / terme codé	LANTUS	Insuline humaine NPH
	n=174	*n*=175
Organisme entier		
Infection	24 (13,8)	31 (17,7)
Lésion accidentelle	5 (2,9)	4 (2,3)
Douleurs abdominales	2 (1,1)	2 (1,1)
Réaction allergique	2 (1,1)	– (–)
Syndrome grippal	– (–)	3 (1,7)
Douleurs aux membres	2 (1,1)	– (–)
Appareil digestif		
Gastro-entérite	8 (4,6)	10 (5,7)
Diarrhée	2 (1,1)	2 (1,1)
Maux de gorge	2 (1,1)	– (–)
Système endocrinien		
Diabète sucré	1 (0,6)	4 (2,3)
Point d'injection		
Masse au point d'injection	8 (4,6)	6 (3,4)
Réaction au point d'injection	5 (2,9)	6 (3,4)
Saignement au point d'injection	2 (1,1)	2 (1,1)
Métabolisme et nutrition		
Réaction hypoglycémique*	3 (1,7)	7 (4,0)
Hyperglycémie	1 (0,6)	3 (1,7)
Cétose	1 (0,6)	5 (2,9)
Lipodystrophie	3 (1,7)	2 (1,1)
Appareil locomoteur		
Fracture (non spontanée)	3 (1,7)	3 (1,7)
Troubles osseux	2 (1,1)	– (–)
Système nerveux		
Céphalées	6 (3,4)	5 (2,9)
Appareil respiratoire		
Infection des voies respiratoires supérieures	24 (13,8)	28 (16,0)
Pharyngite	13 (7,5)	15 (8,6)
Rhinite	9 (5,2)	9 (5,1)
Bronchite	6 (3,4)	7 (4,0)
Sinusite	5 (2,9)	5 (2,9)
Asthme	1 (0,6)	2 (1,1)
Aggravation de la toux	3 (1,7)	– (–)
Peau et annexes cutanées		
Dermatite fongique	1 (0,6)	2 (1,1)
Néoplasme cutané bénin	1 (0,6)	2 (1,1)
Eczéma	2 (1,1)	1 (0,6)
Zona	2 (1,1)	1 (0,6)
Urticaire	2 (1,1)	– (–)

* Les épisodes d'hypoglycémie sans gravité sont présentés séparément.

Les patients ayant participé aux essais cliniques sur LANTUS menés chez l'enfant avaient déjà reçu un traitement par l'insuline humaine NPH avant le début de l'étude, et ceux qui ont été randomisés dans le groupe de l'insuline humaine NPH ont entrepris l'étude selon le même schéma posologique que celui utilisé avant le début de l'étude. Cela pourrait être un facteur expliquant la plus grande fréquence des épisodes d'hypoglycémie observée dans le groupe traité par LANTUS pendant la période initiale d'ajustement posologique (mais non pas par la suite) au cours de ces essais, un accroissement des épisodes d'hypoglycémie étant à prévoir lors de la substitution d'une insuline à une autre et de l'ajustement de la dose de la nouvelle insuline.

Réaction au point d'injection

On a rapporté une fréquence plus élevée de douleur au point d'injection avec LANTUS qu'avec l'insuline humaine NPH (2,7 % avec l'insuline glargine *vs* 0,7 % avec l'insuline humaine NPH). En général, la douleur au point d'injection a été d'intensité légère et n'a pas nécessité l'arrêt du traitement. D'autres types de réactions au point d'injection pouvant avoir un lien de causalité avec le traitement sont survenus à la même fréquence tant avec l'insuline glargine qu'avec l'insuline humaine NPH.

Fonction visuelle

Le maintien de l'équilibre glycémique à long terme réduit le risque de progression de la rétinopathie diabétique. Cependant, comme avec toute autre insulinothérapie, l'intensification du traitement et l'amélioration rapide de l'équilibre glycémique peuvent entraîner une aggravation temporaire de la rétinopathie diabétique.

Chez les patients atteints d'une rétinopathie proliférative, en particulier si elle n'est pas traitée par photocoagulation, des épisodes d'hypoglycémie graves peuvent provoquer une amaurose temporaire.

Dans le cadre d'études cliniques, on a évalué les cas de rétinopathie à l'aide de rapports d'effets indésirables rétiniens et de clichés rétinographiques. Le nombre d'effets indésirables rétiniens signalés dans les groupes recevant LANTUS et l'insuline humaine NPH était comparable, que les patients soient atteints de diabète de type 1 ou de type 2. La progression de la rétinopathie était établie par rétinographie au moyen d'un protocole de graduation issu de la *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS). Lors d'une étude clinique à laquelle participaient des patients atteints de diabète de type 2, les clichés rétinographiques ont révélé une différence quant au nombre des sujets présentant une progression d'au moins 3 paliers dans l'échelle ETDRS au cours d'une période de 6 mois (7,5 % dans le groupe recevant LANTUS *vs* 2,7 % dans le groupe recevant l'insuline humaine NPH). On n'a pu établir la pertinence globale de ce résultat isolé en raison du petit nombre de participants à l'étude, de la courte période de suivi et du fait que ce résultat n'a pas été observé dans d'autres études cliniques.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Plusieurs substances peuvent modifier le métabolisme du glucose et donc nécessiter un ajustement de la dose d'insuline et une étroite surveillance glycémique.

Interactions médicament-médicament

Substances pouvant intensifier l'effet hypoglycémiant et la sensibilité à l'hypoglycémie : hypoglycémiants oraux, inhibiteurs de l'ECA, disopyramide, fibrates, fluoxétine, IMAO, pentoxifylline, propoxyphène, salicylés, analogues de la somatostatine (p. ex., octréotide) et antibiotiques sulfamidés.

Substances pouvant atténuer l'effet hypoglycémiant : corticostéroïdes, danazol, diazoxide, diurétiques, sympathomimétiques (p. ex., épinéphrine, salbutamol et terbutaline), glucagon, isoniazide, dérivés de la phénothiazine, somatropine, hormones thyroïdiennes, œstrogènes, progestatifs (p. ex., contraceptifs oraux), inhibiteurs de protéase et antipsychotiques atypiques (p. ex., olanzapine et clozapine).

Par ailleurs, les bêtabloquants, la clonidine, les sels de lithium et l'alcool peuvent intensifier ou au contraire atténuer les effets hypoglycémiants de l'insuline. La pentamidine peut causer une hypoglycémie, qui peut ensuite être suivie d'une hyperglycémie. En outre, sous l'influence de sympatholytiques comme les bêtabloquants, la clonidine, la guanéthidine et la réserpine, les signes d'hypoglycémie peuvent être moins marqués ou absents.

Autres interactions

Les interactions avec les aliments ou les produits à base d'herbes médicinales, de même que les effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire n'ont pas été documentés.

SURDOSAGE

Symptômes : L'administration d'une quantité excessive d'insuline par rapport à l'apport alimentaire, à la dépense énergétique, ou aux deux à la fois, risque d'entraîner une hypoglycémie grave, parfois prolongée, qui peut mettre la vie du patient en danger (voir la section **MISES EN GARDE** et **PRÉCAUTIONS**).

Traitement : Les épisodes d'hypoglycémie d'intensité légère peuvent habituellement être corrigés en prenant des glucides par voie orale. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie, l'horaire et la composition des repas ou le programme d'exercice physique.

Les épisodes plus sévères qui se soldent par un coma ou des convulsions, ou qui s'accompagnent d'une atteinte neurologique, peuvent être traités par l'administration intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon ou par l'injection intraveineuse d'une solution de glucose concentrée.

On doit maintenir la surveillance du patient même après la normalisation apparente de son état et lui administrer au besoin des glucides pour éviter la réapparition de l'hypoglycémie.

Monographie du produit disponible sur demande ou à l'adresse www.sanofi-aventis.ca.

Administration uniquotidienne
LANTUS® SoloSTAR®
insuline glargine

Membre R&D CCPP

Copyright © 2008 sanofi-aventis. Tous droits réservés.
sanofi-aventis Canada Inc., Laval (Québec) H7L 4A8

CDN.GLA. 07.06.04F

sanofi aventis
L'essentiel c'est la santé.

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 DÉS TESTS DE DÉPISTAGE APPROPRIÉS, COMME LE TEST A 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 NÉGATIF » 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'Âmes 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 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.

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 %**
Epistaxie	**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		
Eosinophilie	**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[MD] 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[MD] 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[MD] 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[MD] 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[MD] et chez 7 % des patients du groupe placebo. Des 1 376 perfusions de REMICADE[MD] 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[MD] et chez 5 % des patients du groupe placebo. Des 8 366 perfusions de REMICADE[MD] 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[MD] 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[MD], surtout dans le traitement de la PR et de la MC, des infections traitées ont été signalées chez 36 % des patients recevant REMICADE[MD] (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[MD] 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[MD]. Dans le cadre de l'essai ASPIRE†, des infections traitées ont été signalées chez 37 % des patients recevant REMICADE[MD] 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[MD] 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[MD], 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[MD] 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[MD] 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[MD] 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[MD] 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[MD] 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[MD], 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[MD], 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[MD] Efficacy and Safety Study*)

¶ EXPRESS (*European Infliximab for Psoriasis (REMICADE[MD]) 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[MD] 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[MD] 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[MD], 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[MD] et l'apparition d'AAN ou d'anticorps anti-ADNdb.

Au total, 40 % des patients atteints de la maladie de Crohn traités par REMICADE[MD] 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[MD]. 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[MD], contre 2 % des patients du groupe placebo. Des anticorps anti-ADNdb se sont formés chez 16 % des patients traités par REMICADE[MD], 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[MD] et chez 8 % des patients du groupe placebo. Des anticorps anti-ADNdb se sont formés chez 27 % des patients traités par REMICADE[MD], 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[MD] 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[MD] et chez 11 % des patients du groupe placebo. Des anticorps anti-ADNdb se sont formés chez 12 % des patients traités par REMICADE[MD], 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[MD] 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[MD], 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[MD] 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[MD] 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[MD], 4 patients sur les 4 293 traités par REMICADE[MD] 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[MD], 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[MD] 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[MD] 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[MD] 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[MD] 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[MD] 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[MD] 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[MD] 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].

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[MD] 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[MD] 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[MD], 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[MD], 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 épithélioma 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[MD] 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[MD] 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[MD], 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[MD] (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[MD] (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[MD] (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[MD] (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 patients du 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.

Erythrocytes : 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, épithélioma 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 (C016BT37) d'une durée de 54 semaines et l'étude ACT II (C016BT46) 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[MD] 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[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 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[MD] 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[MD], 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 INDESIRABLES — 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 :	Epanchement 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
Evénements 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 PRECAUTIONS — Immunogénicité* et *EFFETS INDESIRABLES — 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 PRECAUTIONS — 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 MEDICAMENT OBSERVES AU COURS D'EPREUVES DE LABORATOIRE

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

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE RECOMMANDEE 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 14e 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 14e semaine sont peu susceptibles d'y répondre 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 INDESIRABLES — 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 mononuclées 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 proliférative 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.
A 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. A 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 PRECAUTIONS — 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.

PRESENTATION, 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.

Schering-Plough

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.

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.

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)

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 $[1] par année :**

- trois comptes personnels sans frais mensuels
- un compte commercial sans intérêts, sans frais de transaction
- une marge de crédit[2] au taux avantageux
- une carte Platine MasterCard[2] 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 70$ par année avec la carte Or Ovation MasterCard.
2 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

Maintenant Disponible

Pr Januvia[MC]
(phosphate de sitagliptine monohydraté)

Consultez notre site Web au :
www.januvia.ca

Pour toute information additionnelle au sujet de **JANUVIA**[MC], veuillez communiquer avec notre Centre d'information à la clientèle au **1-800-567-2594**.

MERCK FROSST
Découvrir toujours plus.
Vivre toujours mieux.

Merck Frosst Canada Ltée, Kirkland, Québec

JANUVIA[MC] est une marque de commerce de Merck & Co., Inc., utilisée sous licence

JAN-07-CDN-34500264–JA-F