

# LE PATIENT

LE SEUL MAGAZINE DU MÉDECIN ET DU PHARMACIEN

## LA DOULEUR :

- LA FIBROMYALGIE
- PHARMACOTHÉRAPIE DE LA DOULEUR

## POINT DE VUE

LA MÉDECINE  
NUCLÉAIRE ET  
LA RADIOLOGIE À  
L'AIDE DU MÉDECIN DE  
PREMIÈRE LIGNE

## RENCONTRE DR HÉLÈNE BOYER

MÉDECIN DE FAMILLE ET  
RESPONSABLE DU GROUPE  
DE MÉDECINE FAMILIALE  
ST-LOUIS DU PARC

## LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2

## LES INFECTIONS DANGEREUSES EN ORL



UNE NOUVEAUTÉ  
EN DIABÈTE

**ACCU-CHEK® Aviva Nano**

Petit format. Haute performance.



Taille réelle

**Pour le look**

Design stylisé et discret  
Affichage lumineux facilitant la lecture

**Pour la confiance**

Résultats fiables et précis

**Pour les fonctions**

Marquages de résultats pré- et post-prandiaux  
Rappels de test après les repas

**Idéal pour obtenir un meilleur portrait du contrôle de la glycémie.  
Contactez votre représentant Accu-Chek dès aujourd'hui ou composez le 1 800 363-7949.**

[accu-chek.ca/nano](http://accu-chek.ca/nano)



ACCU-CHEK et ACCU-CHEK AVIVA NANO sont des marques de commerce de Roche.  
© 2009 Roche Diagnostics. Tous droits réservés.

**ACCU-CHEK®**

Vivre sa vie. C'est essentiel.

## Éditeur

Ronald Lapierre

## Directrice de la publication

Dominique Raymond

## Comité avisé

François Lamoureux, M.D., M.Sc, président  
Normand Cadieux, B.Pharm., M.Sc.  
Jacques Turgeon, B.Pharm, Ph.D.

## Collaborateurs

François Lamoureux, M.D., M.Sc  
Benoît Samson, M.D.  
Jean-Marie Ekoé, M.D., CSPQ, PD  
George Curnew, M.D.  
Lyne Picard, M.D., F.R.S.C.C., M.Sc.  
Andrée Néron, B.Pharm, D.P.H.  
Denis Durand

## Journalistes / Chroniqueurs

Marie-Claude Roy  
Jean-Yves Théberge  
Anik Messier, photographies Hollande

## 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

REP Communication inc.

Ghislaine Brunet  
Directrice des ventes  
Tél. : (514) 762-1667 poste 231  
gbrunet@repcom.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 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 :

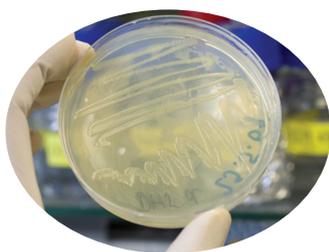
Tél. : (514) 331-0661  
Fax : (514) 331-8821  
multiconcept@sympatico.ca

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  
LA MÉDECINE NUCLÉAIRE ET  
LA RADIOLOGIE À L'AIDE DU MÉDECIN  
DE PREMIÈRE LIGNE

**6** LES AVANCÉES  
MÉDICO-PHARMACOLOGIQUES

**10** RENCONTRE AU SOMMET  
DR HÉLÈNE BOYER

**13** LE TRAITEMENT  
DU DIABÈTE DE TYPE 2

**16** LA FIBROMYALGIE

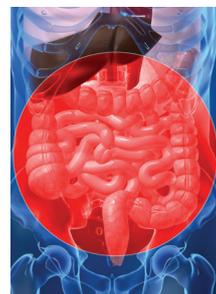
**20** LES INFECTIONS  
DANGEREUSES EN ORL

**24** PHARMACOTHÉRAPIE  
DE LA DOULEUR

**30** LES INVESTISSEURS  
CONFONDENT-ILS LA  
HAUSSE DES MARCHÉS  
BOURSIERS AVEC  
LA REPRISE ÉCONOMIQUE?

**32** LE DOMAINE ST-JACQUES,  
UN MUST !

**35** LA HOLLANDE :  
VOYAGE AU PAYS DE LA TULIPE



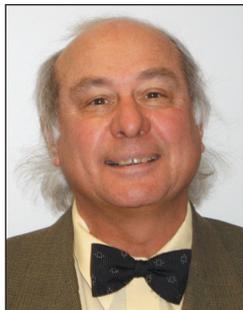
Pensons environnement!  
**Le Patient maintenant  
disponible sur internet**

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](mailto:abonnement@lepatient.ca)  
Internet : [www.lepatient.ca](http://www.lepatient.ca)

Le magazine « **LE PATIENT** »  
est distribué gratuitement  
aux pharmaciens salariés  
du Québec, grâce au support  
financier de sanofi-aventis.

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



François Lamoureux,  
M.D., M. Sc.



## LA MÉDECINE NUCLÉAIRE ET LA RADIOLOGIE À L'AIDE DU MÉDECIN DE PREMIÈRE LIGNE

*« Le médecin omnipraticien a aujourd'hui accès à ces méthodes d'investigation et peut dorénavant inventorier l'intérieur du corps de ses patients à la recherche de pathologies et ainsi, dans certains cas, leur offrir un traitement immédiat. »*

En général, le médecin de première ligne est le médecin omnipraticien.

Il y a encore quelques années, le médecin spécialiste était souvent sollicité par son confrère omnipraticien pour des patients présentant des problèmes un peu plus complexes avant même le début d'une investigation un peu élaborée.

Aujourd'hui, les nouveaux équipements de médecine nucléaire et de radiologie se sont tellement perfectionnés, et en même temps tellement simplifiés dans leur utilisation, qu'ils sont devenus d'usage courant tant pour le médecin omnipraticien que pour le médecin spécialiste dans l'investigation de première ligne des patients.

Que ce soit par les ultrasons, la tomographie, la résonance magnétique ou les scintigraphies simples ou en tomographie en médecine nucléaire par simple émission de photons (SPECT) ou par émission de positrons (TEP), le médecin omnipraticien peut maintenant, au besoin, amorcer par l'usage de ces différentes modalités une investigation plus poussée de ses patients. Voir le magazine **Le Patient** au [www.lepatient.ca](http://www.lepatient.ca) volume 2 n° 1 et volume 3 n° 1.

En effet, même si toutes ces techniques demeurent hautement spécialisées, leur utilisation s'est grandement simplifiée et les effets secondaires sont inexistantes ou minimes, comparativement aux bénéfices qu'en retire le patient.



Le médecin omnipraticien a aujourd'hui accès à ces méthodes d'investigation et peut dorénavant inventorier l'intérieur du corps de ses patients à la recherche de pathologies et ainsi, dans certains cas, leur offrir un traitement immédiat.

Les nouvelles obligations de formation continue des médecins omnipraticiens et spécialistes leur permettent de maintenir à jour leurs connaissances de ces nouvelles technologies d'investigation. À l'instar du stéthoscope, ces méthodes d'investigation moderne sont devenues les compagnons journaliers indispensables du médecin traitant. Il est donc important que les responsables hospitaliers ou d'associations des cours ou des conférences de mise à jour des connaissances des confrères et consœurs médecins incluent ces nouvelles approches diagnostiques dans leur programme de formation.

Auparavant, dans certaines situations cliniques, le médecin de première ligne référait précocement son patient au médecin spécialiste avant même toute investigation faisant appel à ces technologies modernes d'investigation que certains consi-

déraient comme du domaine du médecin spécialiste. Une fois la demande de consultation demandée, il pouvait s'écouler plusieurs semaines, voire plusieurs mois avant qu'un patient puisse être vu par le médecin spécialiste. Plus encore, certains patients devaient par la suite attendre encore plusieurs semaines ou mois avant d'avoir accès à ces examens diagnostiques.

Les délais se multipliaient, l'identification ou la confirmation du problème du patient impliquait encore des délais, le traitement était retardé, le patient vivait pour des délais prolongés l'inquiétude d'une non-identification de son problème médical.

Il y a et il y aura des situations médicales urgentes et particulières que le médecin de première ligne identifiera et qui nécessiteront une référence rapide à un médecin spécialiste pour amorcer le processus d'investigation.

Certains types d'examens continueront pour le moment d'être en général prescrits par le médecin spécialiste, comme les examens d'angiographie cardiaque, cérébraux ou encore de la tomographie par positrons (TEP). Cependant, même ces techniques évoluent rapidement et dans un avenir rapproché, ils deviendront des examens de première ligne.

Le médecin spécialiste sera alors consulté pour prendre en charge des patients aux problèmes complexes. Au besoin, l'expertise du médecin spécialiste lui permet de poursuivre une investigation plus élaborée et ciblée, mais surtout, d'amorcer plus rapidement les traitements qui pourraient être requis.

On réduit ainsi le nombre de références au médecin spécialiste, le médecin de première ligne est à même de mieux identifier le ou les problèmes du patient dès sa première visite. Les références de patients au médecin spécialiste sont mieux ciblées et mieux documentées.

L'anamnèse et l'examen physique du patient demeurent toujours la pierre angulaire de tout médecin de première ligne. Les exceptionnelles avancées en médecine nucléaire et en radiologie et leur grande disponibilité deviennent donc, comme l'historique stéthoscope, les compagnons indispensables de tous les médecins de première ligne. Les premiers bénéficiaires en sont les patients. La lutte des médecins contre les maladies est en fait une guerre et, aujourd'hui, le médecin se doit d'utiliser un arsenal moderne pour débusquer ces maladies pour ainsi offrir aux patients les traitements appropriés le plus rapidement possible. Souvent, le temps est un élément délétère pour les patients victimes de maladies. ■

**« Le médecin spécialiste sera alors consulté pour prendre en charge des patients aux problèmes complexes. »**

**« On réduit ainsi le nombre de références au médecin spécialiste, le médecin de première ligne est à même de mieux identifier le ou les problèmes du patient dès sa première visite. Les références de patients au médecin spécialiste sont mieux ciblées et mieux documentées. »**



**D' Benoît Samson**  
Héματο-oncologue  
médical à l'Hôpital  
Charles-Lemoyne.

Co-directeur du  
programme de résidence  
en hématologie de la  
faculté de médecine de  
l'Université de Sherbrooke.

*« Le cancer est  
en général une  
maladie associée au  
vieillessement. Le  
cancer colorectal ne  
fait pas exception. »*

*« Le cancer colorectal  
est un cancer guérissable,  
particulièrement  
s'il est détecté tôt,  
alors que la maladie a  
à peine envahi ou ne  
dépasse pas la couche  
musculaire de la paroi  
colique et que les  
ganglions péricoliques  
ne sont pas atteints. »*

# LES AVANCÉES MÉDICO-PHARMACOLOGIQUES

## L'ELOXATIN, NOUVELLE ARME DANS LA LUTTE CONTRE LE CANCER COLORECTAL

Propos recueillis par Marie-Claude Roy

**Docteur Samson, il semble que le cancer colorectal soit le cancer le plus répandu chez les hommes, après le cancer du poumon et de la prostate. Est-ce exact ?**

C'est tout à fait exact. Au Canada, en 2008, on prévoit environ 11 800 nouveaux cas de cancer colorectal chez les hommes et 9 700 nouveaux cas chez les femmes. En comparaison avec les autres cancers, le cancer du poumon est légèrement plus fréquent, tant chez l'homme que chez la femme, alors que le cancer de la prostate, chez l'homme, et le cancer du sein, chez la femme, sont deux fois plus fréquents que le cancer colorectal.

**Le cancer colorectal est donc plus fréquent chez l'homme que chez la femme ?**

Oui, il est plus fréquent. Si l'on consulte les données statistiques sur le cancer, compilées par Santé Canada, on constate que le taux d'incidence normalisé selon l'âge est de 62 cas par 100 000 hommes alors qu'il est de 41 cas par 100 000 femmes. De plus, ce taux a très légèrement augmenté pour les hommes, passant de 59 cas à 61 cas par 100 000, de 1977 à 2008, alors qu'il a diminué sensiblement de 50 à 41 cas chez les femmes durant la même période de 30 ans. Il faut remarquer que le nombre absolu de cas de cancer colorectal continue d'augmenter sensiblement d'année en année, en raison de la croissance et du vieillissement de la population.

**Au Canada, combien de personnes sont atteintes du cancer colorectal et combien y a-t-il de décès ?**

En 2008, la prévalence globale du cancer colorectal dans la population canadienne est estimée à 54 800 hommes et 54 700 femmes, ce qui représente 0,3 % de toute la population canadienne. On prévoit 9 800 décès par cancer colorectal dont 4 300 chez les hommes et 4 100 chez les femmes. Cependant, il faut dire que le taux annuel en pourcentage diminue d'année en année. Cela semble attribuable au progrès dans les traitements médicaux. Mais encore une fois, le nombre absolu de décès est en augmentation en raison de l'accroissement et du vieillissement de la



population. La survie à cinq ans est de 62 %. En d'autres termes, un patient diagnostiqué aujourd'hui a 62 % de chances de vivre pendant cinq ans.

**Quels sont les facteurs de risque ?**

Le cancer est en général une maladie associée au vieillissement. Le cancer colorectal ne fait pas exception. Pour près de 75 % des cas de cancers colorectaux, le seul facteur de risque est le fait de vieillir. Ceci reflète encore notre manque de connaissance sur les mécanismes intimes de cette maladie. Pour le reste, soit environ 25 % des cas, on considère qu'il y a des facteurs génétiques qui prédisposent plus ou moins fortement le porteur à développer un cancer colorectal. Ce 25 % des cas se divise comme ceci :

D'abord une maladie que l'on connaît depuis longtemps : la polyposse familiale adénomateuse et ses variantes qui sont des maladies rares et dont le risque d'être atteint de cancer colorectal est de 100 %. Celles-ci représenteraient moins de 1 % des cas.

D'autre part, on connaît de mieux en mieux le syndrome du cancer colorectal non polyposique. Il représenterait environ 4 à 5 % des cas de cancers colorectaux. Il pose également le risque d'être

atteint d'un cancer colorectal avant l'âge de 50 ans ou encore d'autres types de cancers qui sont nettement augmentés en comparaison avec la population dite normale.

De plus, il y a 20 % de cas de cancers colorectaux dont on soupçonne une influence génétique attribuée à la fréquence augmentée de cas dans certaines familles. Sans pouvoir pour autant les classer dans les syndromes génétiques déjà connus, on pense alors qu'il y aurait plusieurs gènes impliqués.

Finalement, les personnes atteintes de maladies inflammatoires du colon sont à risque de développer un cancer du colon en fonction de la sévérité ou de l'étendue de la maladie et de la durée de celle-ci.

### **Lorsque le cancer colorectal est dépisté à un stade précoce, peut-on en guérir ?**

Absolument. Le cancer colorectal est un cancer guérissable, particulièrement s'il est détecté tôt, alors que la maladie a à peine envahi ou ne dépasse pas la couche musculaire de la paroi colique et que les ganglions péricoliques ne sont pas atteints. Dans ce cas, le taux de guérison est alors de plus de 80 %. Qui plus est, il existe au Canada des programmes de santé publique de dépistage systématique des populations à risque. C'est à dire toutes les personnes âgées de 50 ans ou plus qui sont soumises à une recherche de sang occulte dans les selles une fois par année, suivi d'une colonoscopie. Si le test est positif, cela peut permettre de détecter plus précocement le cancer colorectal et d'en diminuer la mortalité.

### **À quel moment un cancer colorectal est-il considéré comme étant avancé ?**

Le cancer colorectal est considéré avancé lorsque la tumeur traverse toutes les couches de la paroi colique et / ou qu'il y a une atteinte des ganglions lymphatiques le long de la paroi du colon. Le taux de guérison avec les traitements de chirurgie et de chimiothérapie préventive est alors de l'ordre de 65 à 75 %.

Malheureusement, lorsque la maladie est disséminée ou détectable dans d'autres organes, notamment le foie, les poumons ou la cavité abdominale, la majorité des patients ne pourront pas espérer une guérison et le traitement, pour la plupart, consistera en des traitements de chimiothérapie palliative.

### **Chez les patients identifiés comme porteurs d'un cancer colorectal au stade avancé, comment l'Eloxatin (inhibiteur de la synthèse d'ADN), peut-il les aider ?**

Il faut distinguer ici les patients atteints d'un cancer avec atteinte ganglionnaire démontrée par l'analyse pathologique de la tumeur après une résection chirurgicale. Ces patients se verront offrir un traitement de prévention pour prévenir la réapparition de la tumeur. Actuellement, le traitement démon-

tré le plus efficace est une combinaison de chimiothérapie connue sous le nom de FOLFOX, incluant comme élément important l'Eloxatin.

Pour ceux ayant une maladie métastatique ou disséminée dans d'autres organes, des traitements de chimiothérapie avec des protocoles utilisant de l'Eloxatin représentent l'une des options les plus efficaces pour améliorer les chances de survie à moyen terme.

### **Quel est ce médicament ? Comment agit-il ? Comment est-il administré au patient et à quelle fréquence ? Est-il utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments ?**

L'Eloxatin appartient au groupe de médicaments antinéoplasiques de type platine. Sa structure moléculaire le distingue des autres agents de ce groupe et lui confère un profil d'efficacité et d'effet secondaire particulier. L'Eloxatin, en s'insérant dans la molécule d'ADN de la cellule néoplasique, bloque la réplication de l'ADN, essentielle à la mul-



confiance  
stratégie  
performance

**L'art de gérer des portefeuilles  
sur mesure selon vos besoins  
et vos objectifs**



OPTIMUM GESTION DE PLACEMENTS INC.

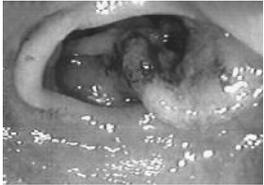
*Un succès qui repose sur l'expertise de nos gestionnaires  
appuyés par des spécialistes qualifiés*

Sylvain B. Tremblay, Vice-président, Relations d'affaires  
Téléphone : (514) 288-7545 • sbtremblay@optimumgestion.com

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



Cancer du colon, spécimen pathologique



Cancer du colon, vue par colonoscopie

tiplication des cellules cancéreuses. Il en résulte une mort cellulaire et un effet antinéoplasique.

Dans le cadre du protocole FOLFOX (Eloxatin et 5-Fluorouracil et Leucovorine), ce traitement est administré tous les 14 jours par voie intraveineuse. On peut aussi l'utiliser avec le protocole XELOX (Xeloda, Eloxatin) toutes les trois semaines.

Contrairement à plusieurs autres médicaments, l'Eloxatin est toujours utilisé en association avec au moins le 5-Fluorouracil et la Leucovorine ou le Xeloda, qui permettent de vraiment optimiser son potentiel d'efficacité.

### Le patient a-t-il des effets secondaires ?

Bien sûr qu'il présente des effets secondaires. Il peut accroître les risques de nausées et de vomissements. Il présente une toxicité hématologique se manifestant par une baisse de la numération des neutrophiles et des plaquettes. Ces effets secondaires demeurent somme toute assez modestes et facilement gérables.

Cependant, ce médicament présente une toxicité particulière qui touche les fibres nerveuses sensibles. La toxicité aiguë est très fréquente et se manifeste le plus souvent par une sensation d'engourdissement des doigts ou des orteils exacerbé par le froid. Plus rarement, il peut y avoir des spasmes des mâchoires ou bien une sensation de respiration difficile, mais sans aucune perte de la fonction respiratoire. Ces symptômes sont de courte durée et sans conséquences cliniques significatives. Cependant, une toxicité neurologique sensitive plus préoccupante touchant les mains et les pieds apparaît après que la personne ait reçu plusieurs traitements, soit environ 8 à 10 traitements.

Cette toxicité est cumulative et nécessite le plus souvent de considérer l'arrêt du traitement. Des études cliniques suggèrent que l'administration de calcium et de magnésium, en association avec le traitement, pourrait réduire ou retarder l'apparition de cette toxicité. D'autres études sont en cours de réalisation afin de tenter de prévenir l'apparition de cette toxicité qui oblige le plus souvent le médecin oncologue à cesser un traitement qui s'avère par ailleurs efficace sur le plan anti-tumoral.

### Bien qu'il soit utilisé en Europe depuis 1994 et qu'il ait reçu un avis de conformité au Canada depuis juin 2007, l'Eloxatin prolonge-t-il la vie des patients porteurs d'un cancer colorectal au stade avancé ?

Absolument. Les combinaisons de chimiothérapie associant l'Eloxatin permettent d'augmenter le taux

de guérison en situation de traitement adjuvant et aussi dans les cas de tumeurs métastatiques. Ces mêmes traitements permettent de prolonger la vie des patients de plusieurs mois.

### Est-ce que tous les patients atteints d'un cancer colorectal avancé reçoivent ou vont recevoir ce traitement à l'Eloxatin ?

Non. Pas tous. Cependant, une grande proportion en recevront. Selon l'avis du médecin oncologue, les personnes âgées ayant plusieurs comorbidités et celles ne présentant pas un bon indice fonctionnel seraient mieux servies avec un traitement plus simple, avec potentiellement moins d'effets secondaires.

### L'Eloxatin aide-t-il ces patients à avoir une meilleure qualité de vie ?

Les patients atteints de cancer colorectal métastatique et symptomatique verront une amélioration de leur qualité de vie dans la mesure où le traitement est efficace en termes de réduction du volume tumoral et s'ils présentent une bonne tolérance aux effets secondaires du traitement.

### Les Canadiens sont-ils plus susceptibles que les autres à souffrir d'un éventuel cancer colorectal avancé ?

L'incidence du cancer colorectal normalisé pour l'âge est quelque peu variable à travers certaines régions de la planète, reflétant probablement l'effet de la relation entre les facteurs génétiques et environnementaux sur le développement du cancer colorectal. Dans le monde occidental, les Canadiens présentent un risque similaire à ceux habitant aux États-Unis ou en Europe de l'ouest.

### Peut-on prévenir le cancer colorectal ?

La réponse à cette question est définitivement oui. Pour la grande majorité des patients, le cancer se développe à partir d'un ou plusieurs polype(s). Les polypes peuvent être visualisés directement lors d'une colonoscopie et être enlevés, permettant ainsi de prévenir le développement du cancer. Plusieurs études ont été réalisées avec des médicaments (aspirine et anti-inflammatoire non-stéroïdien) afin de réduire ou prévenir le développement des polypes. Ces études se sont avérées d'une certaine efficacité pour la prévention du développement des polypes avec une influence positive sur la mortalité par cancer colorectal. Pour le moment, la prévention médicamenteuse n'est pas recommandée en raison des toxicités associées à une prise à long terme de ces médicaments.

Pour l'instant, le meilleur espoir pour améliorer la survie et diminuer la mortalité par cancer colorectal serait la mise en place d'un programme de dépistage systématique de la population âgée de 50 ans ou plus. ■

**« L'Eloxatin, en s'insérant dans la molécule d'ADN de la cellule néoplasique, bloque la réplication de l'ADN, essentielle à la multiplication des cellules cancéreuses. »**

# Maintenant recommandé en premier recours comme traitement d'appoint à la metformine<sup>1</sup>

Dans les Lignes directrices de pratique clinique 2008 de l'ACD

Consultez les lignes de conduite pour connaître l'ensemble des recommandations

## JANUVIA<sup>MC</sup> une fois par jour — Le premier inhibiteur de la DPP-4 Comme traitement d'appoint à la metformine chez les patients atteints de diabète de type 2<sup>2,\*</sup>

**MAINTENANT INSCRIT**

comme Médicament d'exception<sup>3,†</sup>

## Plus de 7,2 millions d'ordonnances dans le monde<sup>4,\*\*</sup>

\* JANUVIA<sup>MC</sup> est indiqué en association avec la metformine chez les adultes atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique lorsque le régime alimentaire et l'exercice jumelés au traitement au moyen de la metformine ne procurent pas une maîtrise glycémique adéquate.

De graves réactions d'hypersensibilité, notamment anaphylaxie, œdème angioneurotique et maladies cutanées exfoliatrices, y compris un syndrome de Stevens-Johnson, ont été rapportées après la commercialisation du produit chez des patients ayant reçu JANUVIA<sup>MC</sup>.

JANUVIA<sup>MC</sup> en association avec la metformine a été généralement bien toléré dans les études cliniques contrôlées, et la fréquence globale des effets indésirables rapportés avec JANUVIA<sup>MC</sup> a été semblable à celle observée avec le placebo. Le taux d'abandon du traitement en raison d'effets indésirables cliniques s'est également révélé similaire entre JANUVIA<sup>MC</sup> et le placebo. L'effet indésirable le plus souvent rapporté dans les études cliniques était la rhinopharyngite, qui a été rapportée chez 4,1 % des patients ayant reçu JANUVIA<sup>MC</sup> (n = 464), comparativement à 3,0 % des patients ayant reçu le placebo (n = 237) au cours d'une étude de 24 semaines. Les nausées constituaient le seul effet indésirable relié au médicament qui est survenu chez ≥ 1 % des patients ayant reçu JANUVIA<sup>MC</sup> et à une fréquence supérieure à celle observée dans le groupe placebo (1,1 % et 0,4 %, respectivement).

† Chez les patients atteints de diabète de type 2, en association avec la metformine, lorsqu'une sulfonylurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace.

\*\* Excluant le Canada

AVANT DE PRESCRIRE JANUVIA<sup>MC</sup> OU TOUT AUTRE PRODUIT MENTIONNÉ, VEUILLEZ CONSULTER LES RENSEIGNEMENTS D'ORDONNANCE APPROPRIÉS.

RENSEIGNEMENTS D'ORDONNANCE DE JANUVIA<sup>MC</sup> CI-INCLUS.

<sup>MC</sup> Marque de commerce de Merck & Co., Inc., utilisée sous licence.

### References

1. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes. Can J Diabetes 2008;32 (Suppl 1):S53-S61.
2. Données consignées au dossier, Merck Frosst Canada Ltée.: Monographie de produit – JANUVIA<sup>MC</sup>, 2008.
3. Données consignées au dossier, Merck Frosst Canada Ltée.: Liste de médicament du Québec, Octobre, 2008.
4. IMS Health, NPA<sup>TM</sup> Weekly; 10-20-08.

Visitez notre site Web : [www.januvia.ca](http://www.januvia.ca)



Découvrir toujours plus.  
Vivre toujours mieux.

Merck Frosst Canada Ltée, Kirkland, Québec



JAN-08-CDN-34501025b-JA -F



Veillez consulter l'information en bref à la page

Une fois par jour  
**Januvia<sup>MC</sup>**

(phosphate de sitagliptine monohydraté)

**Amplificateur d'incrétines  
Réduction marquée de la glycémie**

## Dr Hélène Boyer

**HÉLÈNE BOYER EST MÉDECIN DE FAMILLE ET RESPONSABLE DU GROUPE DE MÉDECINE FAMILIALE ST-LOUIS DU PARC, CRÉÉ EN 2004. DEPUIS 2007, ELLE ŒUVRE ÉGALEMENT AU CSSS DU ROCHER-PERCÉ. DE 1990 À 1995, ELLE A TRAVAILLÉ À TITRE DE CHERCHEUSE À L'IRCM EN LIPIDOLOGIE. DEPUIS 2008, ELLE EST PROFESSEURE ASSOCIÉE AU DÉPARTEMENT DE MÉDECINE FAMILIALE DE L'UNIVERSITÉ MCGILL. C'EST AVEC ENTHOUSIASME QU'ELLE NOUS PARLE DU FONCTIONNEMENT DU GROUPE DE MÉDECINE FAMILIALE ST-LOUIS DU PARC.**



### **Docteure Boyer, qu'est-ce qu'un groupe de médecins de famille et quel est son fonctionnement ?**

C'est un regroupement de plusieurs médecins. Dans notre équipe, nous sommes l'équivalent de 12 médecins associés avec deux infirmières cliniciennes. Notre équipe compte également une secrétaire médicale et un technicien d'administration. Ce groupe de médecins est dédié à une population qui s'inscrit auprès d'un médecin. Actuellement, nous avons 15 000 patients environ qui ont signé un formulaire d'inscription de reconnaissance de leur médecin de famille dans notre équipe.

### **Comment un groupe de médecins de famille s'intègre-t-il dans les hôpitaux, les cliniques privées, les CLSC et les hôpitaux universitaires ?**

Il y a toutes sortes de formules dans un groupe de médecine familiale. On peut être dans un établissement comme un hôpital. Par exemple, il y a un groupe de médecine familiale qui s'appelle le GMF (groupe de médecin de famille) Notre-Dame à Montréal. On peut aussi être dans un établissement communautaire. En ce qui nous concerne, nous sommes dans un CLSC, dans le CSSS Jeanne-Mance. Par conséquent, nous sommes un GMF en CLSC. On peut être également un groupe de médecine familiale à l'intérieur d'une clinique privée. L'intégration se fait très bien. Un GMF est une entité à l'intérieur d'un établissement. Je dirais que c'est plus facile de créer des liens avec les autres intervenants de l'établissement lorsqu'on est directement dans l'établissement. Le bonheur dans un établissement, c'est que je peux facilement avoir accès à tous les autres intervenants dans ce même établissement. De cette façon, si j'ai besoin des services d'un travailleur social, c'est très facile pour moi de faire un lien pour un patient. Si j'ai besoin de traitements de chimiothérapie pour un patient, je peux aussi facilement faire la liaison avec une infirmière de l'établissement qui, elle, va le prendre en charge pour une période déterminée de soins. De plus, l'utilisation des infirmières scolaires pour les enfants qui sont dans une école se veut très facilitante. Ainsi, je

crois qu'un GMF en établissement comporte plus d'avantages qu'un GMF en clinique privée. Comme je vous disais, c'est plus facile de faire des liens avec tous les autres intervenants en établissement, c'est-à-dire le CSSS.

### **Un GMF permet-il d'améliorer la qualité des services médicaux ?**

Non seulement le fonctionnement d'un GMF permet d'améliorer la qualité des services, mais il facilite la fluidité du patient à travers le système et les différents intervenants. Par exemple, si j'ai besoin d'un travailleur social parce que ma patiente doit dorénavant vivre dans un CHSLD, je n'ai qu'à demander à mon infirmière GMF de faire la demande dans le réseau, de façon informatique, et nous sommes déjà branchés. Autrement, la patiente devra faire elle-même les démarches auprès d'un CLSC et les procédures peuvent parfois être longues et compliquées. Pour nous, étant un GMF en établissement, c'est tellement plus simple d'obtenir des services. Nous avons un lien privilégié avec tous les autres intervenants de l'établissement.

### **Comment se pratique l'interdisciplinarité avec les pharmaciens, les médecins, les infirmières et autres travailleurs du réseau de la santé ?**

Pour bien faire fonctionner un GMF, l'interdisciplinarité avec les pharmaciens, les infirmières et les autres travailleurs du réseau de la santé est essentielle. Le pharmacien a un rôle déterminant. Nos infirmières GMF sont des infirmières cliniciennes, comme dans la plupart des GMF. Ce sont des infirmières qui font le suivi de patients. Par exemple, mes patients qui sont diabétiques, je les vois une fois par année. Les autres visites de ces mêmes patients se déroulent avec une infirmière clinicienne de notre GMF. Pendant ce temps, je peux rencontrer de nouveaux patients diabétiques. Pour en arriver à cela, nous avons dû rédiger des ordonnances collectives afin que nos infirmières soient aptes à suivre les patients diabétiques. C'est-à-dire en ayant la capacité de faire des prises de sang et de prescrire des médicaments et de l'insuline. La création des ordonnances collectives a eu lieu en collaboration avec la pharmacienne. Dans notre GMF, nous avons une pharmacienne d'établissement qui nous a aidé à travailler sur un comité d'ordonnance collective. Si l'on désire que les infirmières soient efficaces, qu'elles puissent voir des patients comme un médecin et qu'elles puissent poser des actes, il faut absolument

rédiger des ordonnances collectives. En établissement, nous avons l'avantage d'avoir une bonne collaboration et un comité organisé pour la gestion des ordonnances collectives. Autrement, nous n'aurions jamais pu avancer autant. Les infirmières GMF n'auraient jamais pu faire un suivi aussi rapide des clients vulnérables. Les ordonnances collectives permettent de déléguer aux infirmières plusieurs actes.

### **Les GMF permettent-ils vraiment d'assurer une meilleure accessibilité aux populations desservies ?**

Notre GMF a été créé au cours de la première vague des GMF, soit en 2004. Cette même année, nous avons compilé des statistiques à savoir combien de patients nous avons. En 2007, au moment du renouvellement, nous avons à nouveau compilé des statistiques. Nous sommes 12 médecins et deux infirmières. Chaque médecin a environ 1 500 patients. Avec l'ajout de seulement deux infirmières GMF, chaque médecin a pu augmenter son efficacité et le nombre de patients de 20 %. Il y a aussi le fait que nous sommes un GMF en établissement. Ainsi, nous avons accès très facilement à d'autres intervenants afin de travailler en équipe. Cela a fait en sorte que nos médecins ont pu augmenter leur capacité de prendre en charge d'autres patients. D'autre part, je tiens à mentionner que nous avons atteint nos objectifs dès les trois premières années.

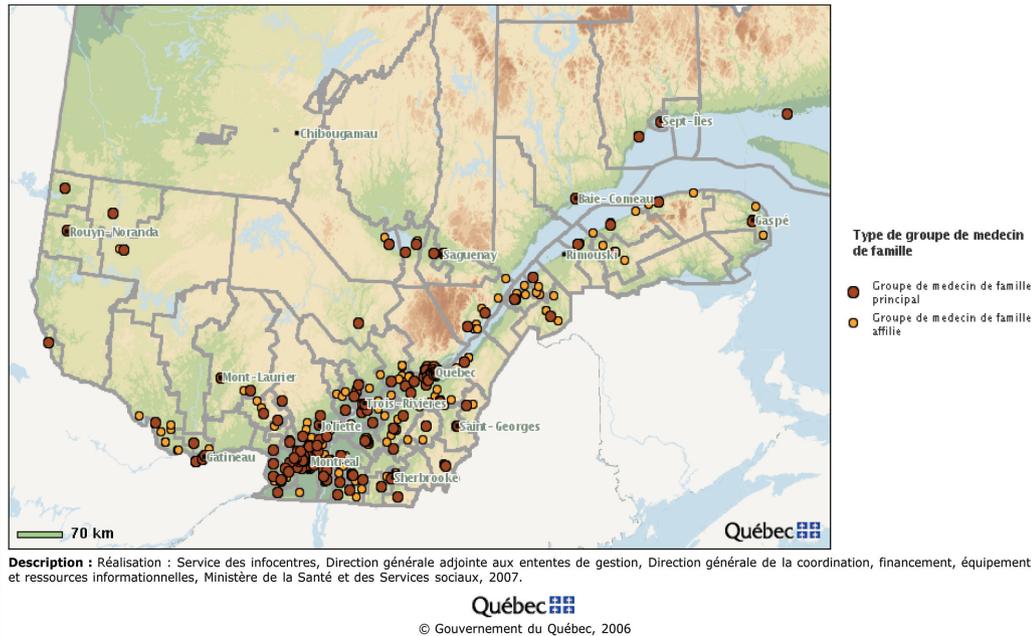
### **Pour quelles raisons de nombreux patients n'ont pas accès à un médecin de famille au Québec ?**

D'abord, ce ne sont pas tous les médecins qui sont en groupe de médecine familiale. On sait aussi qu'il y a un manque de médecins au Québec. En 2004, lors de la création de notre GMF, personne n'était convaincu que l'ajout de deux infirmières serait aidant pour nous. Je crois que la seule façon pour un médecin d'être encore plus efficace, c'est d'avoir accès à une équipe. Si l'on greffe autour du médecin d'autres intervenants, comme des infirmières, des travailleurs sociaux, etc., cela va lui permettre d'être déchargé de certaines tâches et, par conséquent, d'être plus efficace. Je tiens à préciser que dans un GMF, la clientèle est bien suivie. Une infirmière clinicienne qui prend en charge un patient, c'est un excellent suivi. Au début, en 2004, je me souviens que notre clientèle était un peu réticente face à cette nouvelle façon de travailler des infirmières. À présent, nos patients sont tous très satisfaits du fonctionnement de notre GMF.

*« Non seulement le fonctionnement d'un GMF permet d'améliorer la qualité des services, mais il facilite la fluidité du patient à travers le système et les différents intervenants. »*

*« Pour bien faire fonctionner un GMF, l'interdisciplinarité avec les pharmaciens, les infirmières et les autres travailleurs du réseau de la santé est essentielle. »*

## GROUPES DE MÉDECINE DE FAMILLES : LOCALISATION DES SITES PRINCIPAUX ET AFFILIÉS



manquait de médecins de famille. Les responsables de cette agence affirmaient vouloir créer un GMF dans leur localité, mais il y avait pénurie de médecins. Nous leur avons proposé une façon de travailler très novatrice. Depuis deux ans, nous avons une infirmière clinicienne qui travaille à temps complet à Rocher-Percé. Dans notre GMF, quatre médecins se rendent à tour de rôle à Rocher-Percé, une semaine par mois. Nous avons fait un dossier électronique de chaque patient de Rocher-Percé. Quand mon infirmière cli-

nicienne m'envoie un courriel pour m'informer de l'état de santé d'un patient en particulier, je n'ai qu'à ouvrir le dossier de ce patient. J'ai accès à ses résultats de laboratoire en temps réel. Par la suite, je fais des interventions à distance. À présent, dans la région de Rocher-Percé, plus aucun patient n'est à la recherche d'un médecin de famille. Nous les avons tous pris en charge. Dans certaines régions du Québec, il y a un manque de médecins de famille. Le modèle de Rocher-Percé en est un que l'on pourrait appliquer ailleurs au Québec.

nicienne m'envoie un courriel pour m'informer de l'état de santé d'un patient en particulier, je n'ai qu'à ouvrir le dossier de ce patient. J'ai accès à ses résultats de laboratoire en temps réel. Par la suite, je fais des interventions à distance. À présent, dans la région de Rocher-Percé, plus aucun patient n'est à la recherche d'un médecin de famille. Nous les avons tous pris en charge. Dans certaines régions du Québec, il y a un manque de médecins de famille. Le modèle de Rocher-Percé en est un que l'on pourrait appliquer ailleurs au Québec.

### Chez d'autres médecins, y a-t-il une volonté de créer davantage de GMF ?

Compte tenu de notre performance, on m'a souvent demandé de donner des conférences sur le fonctionnement de notre GMF. Je crois que j'ai réussi à convaincre bon nombre de médecins de la grande efficacité d'un GMF. À Montréal, il y a beaucoup de GMF. En province, il y en a de plus en plus. Rappelons qu'en 2004, le GMF était un modèle expérimental. À présent, il fait ses preuves. Présentement, à Pierrefonds, un GMF est en train de se créer. Au cours des prochaines années, je crois sincèrement que le modèle des GMF va prendre de l'ampleur.

### En quoi consiste la formule très novatrice que vous avez développée à Rocher-Percé ?

Il y a deux ans, une agence de santé de Rocher-Percé a communiqué avec nous. Cette agence

### Y a-t-il une autre spécificité à votre GMF ?

Nous avons ajouté un autre volet à notre groupe de médecine familiale, c'est-à-dire les soins à domicile. Dans la plupart des groupes de médecine familiale, le ministère de la Santé et des Services sociaux ne requiert pas les soins à domicile. Nous avons entre 400 et 500 patients en soins à domicile. C'est un service qui est offert 24 h sur 24, 7 jours sur 7. Nous avons également un programme de soins palliatifs à domicile. Dans notre pratique, nous faisons déjà des soins à domicile. Nous refusons de laisser tomber ces patients. En conclusion, la transformation de notre équipe en GMF a permis à plusieurs patients de se trouver un médecin de famille et je souhaite que le modèle de notre GMF soit appliqué partout au Québec. ■

*« Au cours des prochaines années, je crois sincèrement que le modèle des GMF va prendre de l'ampleur. »*

# LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2



**A**u Québec, plus de 500 000 personnes souffrent de diabète sucré. La majorité présente un diabète de type 2. La maladie est dénuée de symptômes dans 30 à 50 % de cas. Le **Tableau 1** résume les critères diagnostiques retenus par l'Association Canadienne du Diabète (ACD) en 2008. Les complications qui sont associées au diabète sont désastreuses et peuvent être découvertes bien avant la maladie elle-même. Le diabète demeure la première cause de cécité, d'insuffisance rénale terminale et d'amputations non traumatiques des membres inférieurs. L'atteinte des gros vaisseaux est très fréquente et explique la forte mortalité et morbidité cardiovasculaires qui en résulte. Il n'est donc pas étonnant que les dernières Lignes Directrices Canadiennes (ACD) pour le traitement du diabète sucré de 2008 aient mis de l'avant des stratégies de dépistage et de prévention. Le **Tableau 2** présente l'algorithme pour le dépistage des états de prédiabète (glycémie à jeun marginale et/ou intolérance au glucose) prémonitoires d'un développement ultérieur de la maladie.

## TRAITEMENT DES DYSGLYCÉMIES

Le terme dysglycémie regroupe ainsi des situations cliniques où le métabolisme du glucose est anormal. Elles comprennent le prédiabète et le diabète diagnostiqué. Le prédiabète (**Tableau 2**) comporte deux composantes : la glycémie à jeun marginale (glycémie entre 5.6 et 6.9 mmol/L) et /ou l'intolérance au glucose (glycémie deux heures post-charge de 75 g de glucose entre 7.8 et 11.1 mmol/L).

## TRAITEMENT DU PRÉDIABÈTE

Les sujets atteints de prédiabète présentent un risque élevé de devenir diabétiques et aussi un risque cardiovasculaire non négligeable par rapport à la population générale. Les interventions pouvant être couronnées de succès vont d'une simple modification des habitudes de vie à une intervention phar-

macologique si nécessaire. Une alimentation saine riche en fibres, pauvre en sucres et en gras saturés représente la base nutritionnelle nécessaire pour atténuer les risques de conversion au diabète sucré. L'activité physique apporte aussi une contribution importante. Plusieurs études soutiennent cette approche non pharmacologique et présentent des taux de réduction du risque de développement du diabète sucré de l'ordre de 60 %.

Quant à l'approche pharmacologique, les biguanides (metformine), les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase (acarbose) et les thiazolidinediones (rosiglitazone et pioglitazone) ont démontré leur efficacité dans des études de prévention du diabète. La prescription n'est cependant pas obligatoire et devrait être évaluée au cas par cas, à la lumière des effets secondaires et bénéfiques pouvant être associés à une molécule en particulier. Le **Tableau 3** donne un aperçu des médicaments utilisés dans le traitement du diabète. Les biguanides (metformine) réduisent la résistance à l'insuline au niveau tissulaire périphérique (musculature périphérique et tissu adipeux), diminuent la production hépatique du cose, l'absorption du glucose. Plus récemment, il a été démontré qu'ils augmentent aussi la production endogène du glucagon-like-peptide-1 (GLP-1), un peptide produit par les cellules L de l'iléon et le colon qui stimule la sécrétion d'insuline en se liant à un récepteur spécifique membranaire situé sur la cellule bêta. Les thiazolidinediones réduisent aussi la résistance à l'insuline et diminuent la production hépatique de glucose en agissant sur un récepteur nucléaire de type PPARgamma. Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase diminuent l'absorption digestive du glucose en bloquant la scission des sucres complexes. Divers effets secondaires nécessitent une titration adéquate et une prescription ciblée (**Tableau 3**).



**Jean-Marie Ekoé**  
M.D., CSPQ, PD  
Professeur Titulaire  
Médecine Endocrinologie  
Métabolisme et Nutrition  
CHUM Hôpital Hôtel-Dieu  
Faculté de Médecine  
Université de Montréal

*« Au Québec, plus de 500 000 personnes souffrent de diabète sucré. La majorité présente un diabète de type 2. La maladie est dénuée de symptômes dans 30 à 50 % de cas. »*

Tableau 1

### Critères diagnostiques de diabète

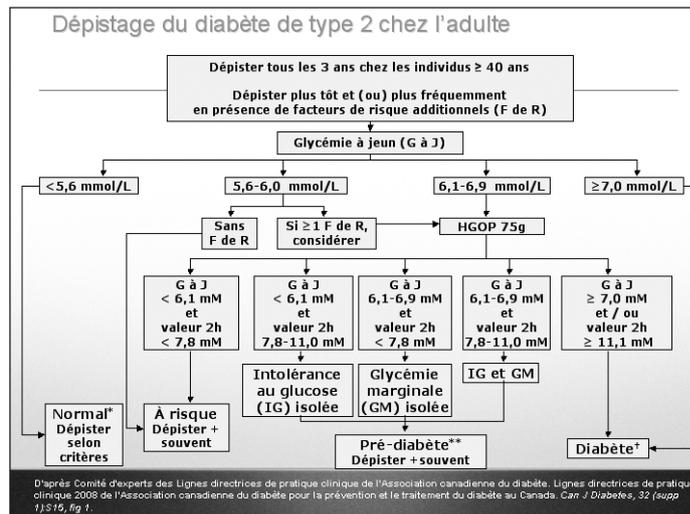
**Glycémie à jeun  $\geq 7.0$  mmol/L**  
À jeun = pas d'ingestion de calories depuis 8 heures  
**ou**  
**Glycémie au hasard  $\geq 11.1$  mmol/L + symptômes du diabète**  
Au hasard = à toute heure du jour, sans égard à l'intervalle depuis le dernier repas  
**Symptômes classiques du diabète =**  
polyurie, polydipsie et perte de poids inexpliquée  
**ou**  
**Glycémie 2h post 75g de glucose (HGOP)  $\geq 11.1$  mmol/L**

Le diagnostic doit être confirmé par un test effectué une autre journée, sauf si présence d'hyperglycémie non équivoque avec décompensation métabolique.

Lorsqu'un diabète type 1 est possible (individus plus jeunes ou minces), le test confirmatoire ne devrait pas retarder le début de la thérapie.

D'après Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète. Lignes directrices de pratique clinique 2008 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada. *Carr J Diabètes*, 32 (supp 1) 2010, tableau 2.

Tableau 2



### LE TRAITEMENT DU DIABÈTE SUCRÉ DIAGNOSTIQUÉ

La modification du mode de vie constitue la base *sine qua non* de toute amorce de traitement du diabète de type 2. Faire de l'exercice régulièrement, perdre du poids, cesser de fumer sont les « must » initiaux de toute stratégie de traitement. Les dernières Lignes Directrices Canadiennes de l'ACD ainsi que le Guide Canadien de l'Alimentation fournissent une pléiade d'exemples, d'équivalences et de recettes pratiques pouvant être utiles à tout un chacun.

Tableau 3

Antihyperglycémiant pour le traitement du diabète de type 2				
Classe*	Médicament (nom commercial)	Baisse de l'HbA1c, escompte (monothérapie)	Hypoglycémie	Autres considérations thérapeutiques
Inhibiteurs des alpha-glucosidases	acarbose (Glucobay) (50-12)	↓	Risque négligeable en monothérapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>N'est pas recommandé comme traitement initial en présence d'hyperglycémie marquée (HbA1c <math>\geq 9,0\%</math>)</li> <li>Employer surtout en association avec d'autres antihyperglycémiant oraux</li> <li>Absence d'effet sur le poids en monothérapie</li> <li>Effets indésirables gastro-intestinaux</li> </ul>
Antiproliférateurs d'encymes (13-15)	Inhibiteurs de la DPP-4 sitagliptine (Januvia)	↓ ↓ ↓	Risque négligeable en monothérapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Absence d'effet sur le poids</li> <li>Métabolisme postprandial amélioré</li> <li>Nouveau médicament offrant une innocuité à long terme accrue</li> </ul>
Insuline (3, 16-22)	<b>Analogues à action rapide</b> aspartate (NovoRapid) glucine (Apidra) Fogro (Humalog) <b>Analogues à courte durée d'action</b> régulière (Humulin R, Novolin (de Toronto) NPH (Humulin N, Novolin (de NPH)) <b>Analogues de base à long durée d'action</b> détente (Lantus) glinides (Lantus) <b>Insulines prémixées</b> insuline régulière/insuline NPH prémixées (Humulin 30/70) Novolin (de 30/70, 40/60, 50/50) insuline aspartate biphasique (Novolin 30) insuline isoprénaline biphasique (Humalog Mix, Mix50)	Dépend du schéma thérapeutique, mais va jusqu'à ↓ ↓ ↓ ↓ ↓	Risque significatif	<ul style="list-style-type: none"> <li>Produit la baisse de l'HbA1c la plus marquée, et il n'y a pas de dose maximale</li> <li>Un grand nombre de préparations et de systèmes de libération (y compris les injecteurs sous-cutanés) permettent une flexibilité du schéma thérapeutique</li> <li>L'insuline régulière et l'insuline NPH entraînent le risque le plus élevé d'hypoglycémie</li> <li>Éviter l'automatisme: évaluer la réaction intermédiaire ou prolongée au coucher en plus des antihyperglycémiant oraux administrés le jour (quelque d'autres schémas soient également possibles)</li> <li>Une insulinothérapie intensive est recommandée si la détérioration ci-dessus ne permet pas d'atteindre la glycémie visée</li> <li>Risque accru de gain pondéral comparativement aux sulfonylurées et à la metformine</li> </ul>
Sécrétagogues de l'insuline	<b>Sulfonylurées</b> gliclazide (Diamicron, Diamicron MR, forme générique) (23, 24) glimépiride (Amaryl) (25-27) glinides (Diabeta, Euglucon, forme générique) (3) (à noter que la chlorpropamide et la tolbutamide sont encore offerts au Canada mais sont rarement employés.) <b>Méglitinides</b> nateglinide (Statix) (28) repaglinide (Nateglin) (29-31)	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓	Risque mineur à modéré Risque modéré Risque significatif	<b>Baisse relativement rapide de la glycémie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tous les sécrétagogues de l'insuline abaissent la glycémie de façon semblable (sauf le nateglinide, qui est moins efficace)</li> <li>Le nateglinide et le repaglinide sont particulièrement efficaces pour abaisser la glycémie postprandiale</li> <li>L'hypoglycémie et le gain pondéral sont des effets particulièrement fréquents du glyburide</li> <li>Éviter d'abord des agents d'autres classes d'antihyperglycémiant chez les patients qui présentent un risque élevé d'hypoglycémie (p. ex. les personnes âgées)</li> <li>Si l'on doit employer une sulfonylurée chez ces patients, le gliclazide est associé à la plus faible fréquence d'hypoglycémie (32) et le glimépiride est associé à une fréquence d'hypoglycémie moins élevée que le glyburide (27)</li> <li>Le nateglinide et le repaglinide sont associés à une fréquence d'hypoglycémie moins élevée lorsque le patient prend un repas</li> </ul>
Classe*	Classe*	Classe*	Classe*	Classe*
Metformine	Glicopirone, Glimezide, forme générique (33, 34)	↓ ↓ ↓	Risque négligeable en monothérapie	<b>Atténuation des résultats cardiovasculaires</b> chez les patients présentant un excès de poids <ul style="list-style-type: none"> <li>Cette atténuation se situe de 0,027 (IC 95% est de -0,30 mL/min ou en présence d'insuffisance hépatique)</li> <li>La production est de 100 mg/min ou le taux de filtration est de 100 mL/min</li> <li>N'a aucun effet sur le poids en monothérapie, entraîne un gain pondéral moins élevé en association avec d'autres antihyperglycémiant, y compris l'insuline</li> <li>Effets indésirables gastro-intestinaux</li> <li>Une durée plus longue de la metformine de la glycémie en monothérapie comparativement à la metformine ou au glyburide</li> <li>Faible baisse de la TA</li> <li>De 1 à 2 semaines doivent s'écouler avant que ces agents exercent leur plein effet hypoglycémiant</li> <li>Gain pondéral (aucune augmentation du rapport tour de taille/tour de hanche)</li> <li>Peuvent entraîner un œdème ou une insuffisance cardiaque</li> <li>À éviter chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque</li> <li>Taux d'insuffisance cardiaque plus élevés en association avec l'insuline</li> <li>Cas rares d'œdème maculaire</li> <li>Cas rares de fractures chez les femmes (44, 46)</li> <li>D'autres études ont été nécessaires pour déterminer s'il existe un risque accru d'événements cardiovasculaires liés à la rosiglitazone</li> <li>Favorise la perte de poids</li> <li>Les bénéfices relatifs à la glycémie pourraient se limiter à ceux qui perdent du poids</li> <li>L'orlistat peut causer de la diarrhée et d'autres effets indésirables gastro-intestinaux</li> <li>La sibutramine peut augmenter la fréquence cardiaque et la TA</li> </ul>
Thiazolidinediones (35-45)	rosiglitazone (Avandia) pioglitazone (Actos)	↓ ↓	Risque négligeable en monothérapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Une durée plus longue de la metformine de la glycémie en monothérapie comparativement à la metformine ou au glyburide</li> <li>Faible baisse de la TA</li> <li>De 1 à 2 semaines doivent s'écouler avant que ces agents exercent leur plein effet hypoglycémiant</li> <li>Gain pondéral (aucune augmentation du rapport tour de taille/tour de hanche)</li> <li>Peuvent entraîner un œdème ou une insuffisance cardiaque</li> <li>À éviter chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque</li> <li>Taux d'insuffisance cardiaque plus élevés en association avec l'insuline</li> <li>Cas rares d'œdème maculaire</li> <li>Cas rares de fractures chez les femmes (44, 46)</li> <li>D'autres études ont été nécessaires pour déterminer s'il existe un risque accru d'événements cardiovasculaires liés à la rosiglitazone</li> <li>Favorise la perte de poids</li> <li>Les bénéfices relatifs à la glycémie pourraient se limiter à ceux qui perdent du poids</li> <li>L'orlistat peut causer de la diarrhée et d'autres effets indésirables gastro-intestinaux</li> <li>La sibutramine peut augmenter la fréquence cardiaque et la TA</li> </ul>
Médicaments anti-obésité	orlistat (Xenical) (47-49) sibutramine (Meridia) (50, 51)	↓ ↓	Jamais Jamais	<ul style="list-style-type: none"> <li>Favorise la perte de poids</li> <li>Les bénéfices relatifs à la glycémie pourraient se limiter à ceux qui perdent du poids</li> <li>L'orlistat peut causer de la diarrhée et d'autres effets indésirables gastro-intestinaux</li> <li>La sibutramine peut augmenter la fréquence cardiaque et la TA</li> </ul>
Associations médicamenteuses	Avandia (metformine + rosiglitazone) Amaryl (glimépiride + rosiglitazone)	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓	Risque négligeable en monothérapie Risque modéré	Voir metformine, thiazolidinediones et sulfonylurées

Remarque : Les médicaments doivent consulter la version la plus récente du Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques (Association des pharmaciens du Canada, Ottawa [Ontario]) pour consulter les monographies des produits et obtenir des renseignements thérapeutiques détaillés.

D'après: Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète. Lignes directrices de pratique clinique 2008 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada. *Can J Diabetes*, 32 (suppl 1):S54, Tableau 1.

On ne saurait cependant se passer de l'approche pharmacologique. Le diagnostic posé n'est qu'une simple marque d'un processus métabolique qui se déroule déjà depuis plus de 10 ans avant que le diagnostic ne soit posé. La cellule bêta a déjà perdu plus de 50 % de sa capacité insulinosécrétoire, la résistance à l'insuline est à son maximum, le déficit en GLP-1 est établi et plus de 90 % des patients présentent un embonpoint ou une obésité qui compliqueront encore la tâche thérapeutique. Le schéma thérapeutique est représenté au **Tableau 4**.

### LES MOLÉCULES DISPONIBLES

#### La metformine

Elle constitue le premier médicament à prescrire pour les raisons précédemment évoquées en plus de la modification des habitudes (activité physique et saine alimentation). Le passage à un traitement combiné avec un autre agent ne devrait pas trop tarder. Une monothérapie à la metformine non efficace ne devrait pas être maintenue au-delà de trois à six mois. Les lignes directrices sont claires quant aux cibles glycémiques et d'hémoglobine glyquée.

#### Les médicaments en ajout à la metformine

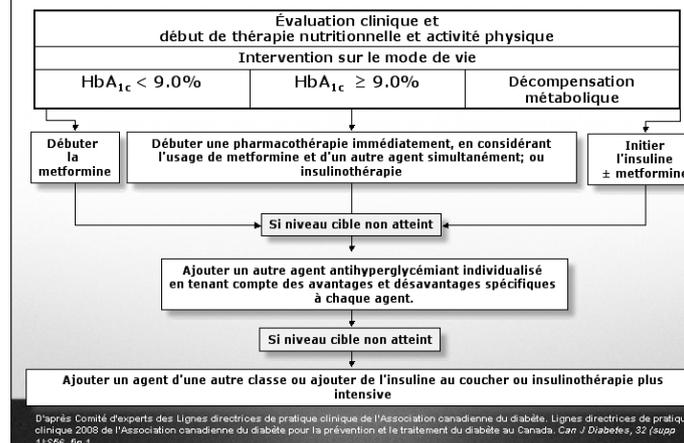
Les médicaments en ajout à la metformine sont énumérés au **Tableau 6** avec leurs caractéristiques particulières. En plus des inhibiteurs de l'alpha-glucosidase et des thiazolidinediones se retrouvent la famille des secrétagogues (sulfonylurées et glinides), des insulines et des incrélines.

Les sulfonylurées anciennes ne jouissent pas de la même réputation que les plus récentes. Le risque d'hypoglycémies chez des personnes âgées qui en recevraient sans s'alimenter correctement en fait des molécules redoutées en gériatrie. Il n'y a cependant aucun doute qu'elles peuvent parer temporairement à une déficience sécrétoire insulinaire. Opter pour les plus récentes est fort souhaitable. Les glinides sont des secrétagogues à courte durée d'action fort appréciée en cas d'insuffisance rénale.

La nouvelle classe des incrélines ouvre une voie nouvelle au traitement du diabète sucré. Le troisième pilier de la physiopathologie du diabète de type 2 en dehors de la résistance à l'insuline et de l'insulinosécrétion insuffisante est le déficit en une incréline spécifique le GLP-1. Le GLP-1 normalise le profil glycémique du patient diabétique lorsqu'il est administré en perfusion continue. Une perfusion continue de GLP-1 n'est cependant pas pratique. Deux stratégies thérapeutiques basées sur le GLP-1 ont été élaborées. La première est basée sur la synthèse d'agonistes du récepteur du GLP-1 ou incrélinomimétiques et la deuxième sur la synthèse de GLP-1 endogène (dont la demi-vie est relative-

Tableau 4

## Traitement du diabète de type 2



ment courte, de 1-2 mn) en bloquant l'enzyme qui est responsable de cette dégradation, la dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4).

Ces stratégies ont donné lieu à la mise en marché de nouvelles molécules. Au Canada, nous disposons depuis l'année dernière de la sitagliptine, le premier inhibiteur de la DPP-4. Il s'administre par la bouche en une dose journalière de 100 mg en ajout à la metformine. Des études cliniques ont démontré son efficacité (A1c baisse de -1,5 %, voire plus dépendant du niveau de départ) en monothérapie et en traitement associé avec la metformine, les sulfonyles, les thiazolidinediones et même l'insuline. Les incrétinomimétiques qui se donnent en injections s/c ne sont pas encore disponibles au Canada. Ils sont caractérisés par une bonne perte de poids de 3 à 5 kg sur une période moyenne de 52 semaines. Les effets digestifs sont à considérer contrairement aux inhibiteurs de la DPP-4 dont le profil de tolérabilité est attrayant (sitagliptine).

Que dire des insulines et du diabète de type 2? Une combinaison d'insuline basale au coucher associée à un traitement oral optimal peut procurer pendant plusieurs années un profil métabolique satisfaisant. L'hyperglycémie postprandiale qui peut survenir au décours de tout diabète de type 2 devra être sanctionnée par une insulinothérapie adéquate combinant des insulines basales (NPH, Lévémir et glargine) et des insulines prandiales (insulines lispro, aspart, glulisine). Les schémas d'insulinothérapie

sont variés et s'échelonnent de la prescription d'insulines prémélangées BID ou TID à l'insulinothérapie à doses multiples (une ou deux doses d'insuline basale combinée(s) à trois doses d'insuline prandiale). Le maintien de la metformine dans ces situations permet souvent de réduire les quantités journalières d'insuline.

### CONCLUSION

Le traitement des états prédiabétiques et du diabète de type 2 nécessite une double approche. La modification des habitudes de vie essentielle. L'exercice physique régulier et un programme alimentaire approprié en sont la base. La metformine constitue la base pharmacologique de tout traitement. On y associera au besoin des secrétagogues, des inhibiteurs de l'alpha-glucosidase et des thiazolidinediones en fonction des besoins individuels. La nouvelle classe des incrétines offre des options thérapeutiques fort intéressantes. Nous disposons d'une première molécule de cette classe, la sitagliptine, dont l'efficacité et la tolérabilité ne déçoivent aucunement pour l'instant.

#### Lecture suggérée

Canadian Journal of Diabetes  
Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada  
September 2008, Volume 32, Supplement 1

*« Les complications qui sont associées au diabète sont désastreuses et peuvent être découvertes bien avant la maladie elle-même. Le diabète demeure la première cause de cécité, d'insuffisance rénale terminale et d'amputations non traumatiques des membres inférieurs. »*



Tableau 5

Ajout à la metformine				
Classe	HbA <sub>1c</sub>	Hypo-glycémie	Autres avantages	Autres désavantages
Inhibiteur des -glucosidases	↓	Rare	Post-prandial amélioré Poids stable	Effets GI
Amplificateur d'incrétines (inhibiteur de la DPP-4)	↓ à ↓↓	Rare	Post-prandial amélioré Poids stable	Innocuité à long terme inconnue
Insuline	↓↓↓	Oui	Pas de dose maximale Flexible	Gain de poids
Secrétagogues de l'insuline (Mégliitinide & sulfonyle)	↓ à ↓↓ ↓ ↓	Oui	Post-prandial amélioré Gliclazide et Glimépiride ont moins d'hypos que glybunde, et QD	TID ou QID Gain de poids
TZD	↓ ↓	Rare		Requiert 6-12 sem pour un effet max Gain de poids, Oedème, ICC rare, fractures chez femmes
Agent anti-pondéral	↓	Non	Perte de poids	Effets GI (Orlistat) Pouls et TA (sibutramine)

D'après: Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète. Lignes directrices de pratique clinique 2008 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada. *Can J Diabetes*, 32 (suppl 1):S66-76.



**D<sup>r</sup> George Curnew**

*Anesthésiologiste au C.S.S.S. Sud-Ouest-Verdun, Hôpital de Verdun à Montréal Québec. Il travaille dans les salles d'opérations et dans la clinique antidouleur de l'hôpital.*

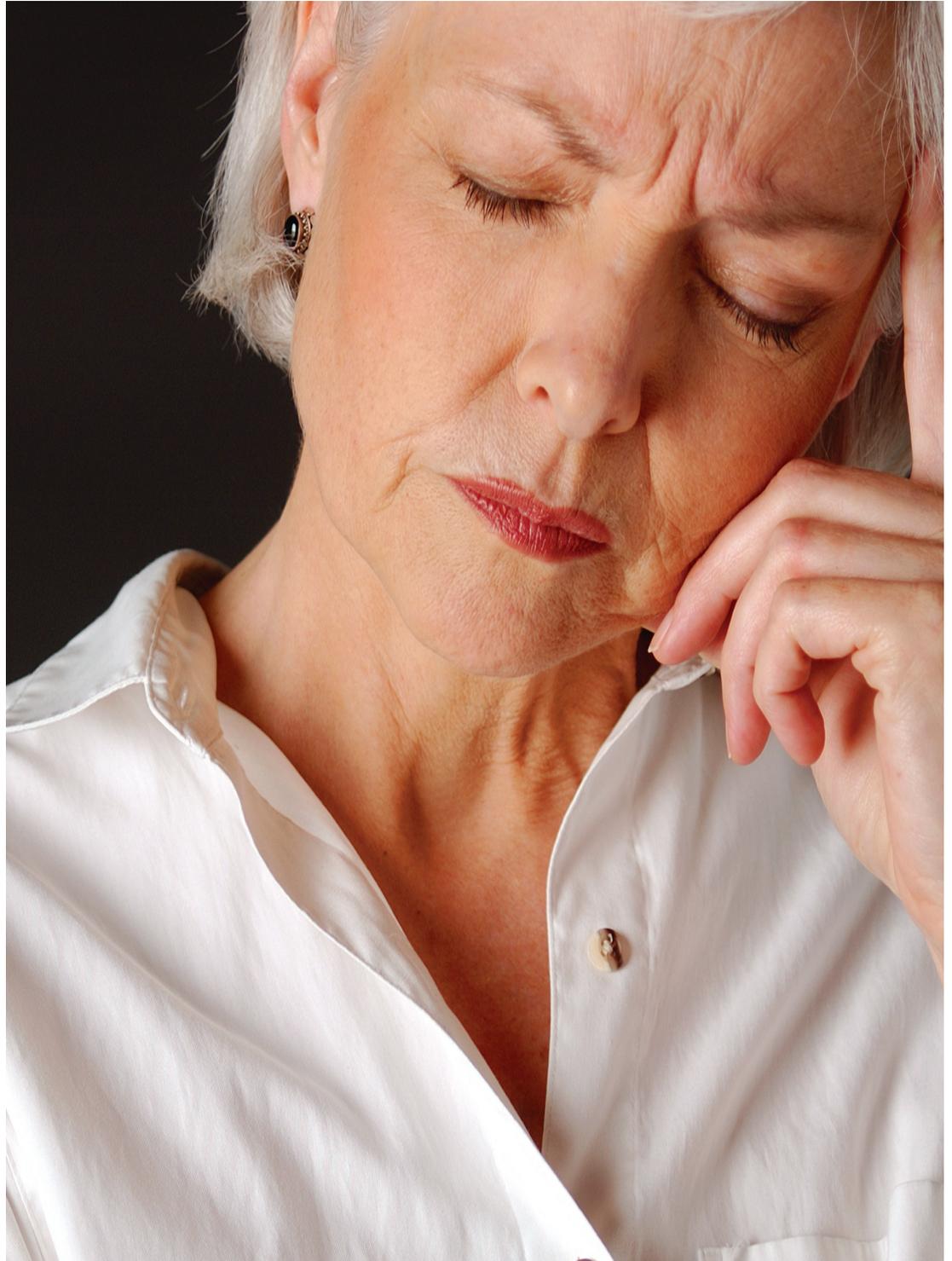
*Il a fait ses cours de médecine à l'Université McGill et il a complété une résidence en anesthésiologie à l'Université de Montréal.*

*Il détient aussi un certificat de deuxième cycle en expertise médicale de l'Université de Montréal.*

**« La fibromyalgie touche entre 2 % et 6 % de la population. Les femmes sont plus susceptibles de souffrir de fibromyalgie que les hommes. »**

# LA FIBROMYALGIE

LE TERME FIBROMYALGIE EST RELATIVEMENT RÉCENT. LE SYNDROME QU'IL DÉSIGNE EST CONNU DEPUIS DES ANNÉES SOUS D'AUTRES NOMS, DONT LE RHUMATISME DES TISSUS MOUS, LA FIBROSITE, LA NEURASTHÉNIE, LE RHUMATISME NON ARTICULAIRE... LE MOT « FIBROMYALGIE » VIENT DU LATIN *FIBRA* (FILAMENT) ET DU GREC ANCIEN *MYOS* (MUSCLE) ET *ALGOS* (DOULEUR).



Cette affection est caractérisée par un état douloureux musculaire chronique (myalgies diffuses), une asthénie (fatigue) persistante, ainsi que des troubles de sommeil. Ces trois symptômes sont présents dans la plupart des patients. Les troubles psychologiques qui lui sont associés ont donné lieu à maintes hypothèses au plan psychopathologique. L'importance des symptômes anxio-dépressifs a même conduit la communauté médicale à se demander laquelle de ces disciplines, soit la rhumatologie ou la psychiatrie, était habilitée à prendre en charge ces patients.

## DÉFINITIONS ET DIAGNOSTIC

L'American College of Rheumatology a établi en 1990 des critères de diagnostic de ce syndrome. Ils sont :

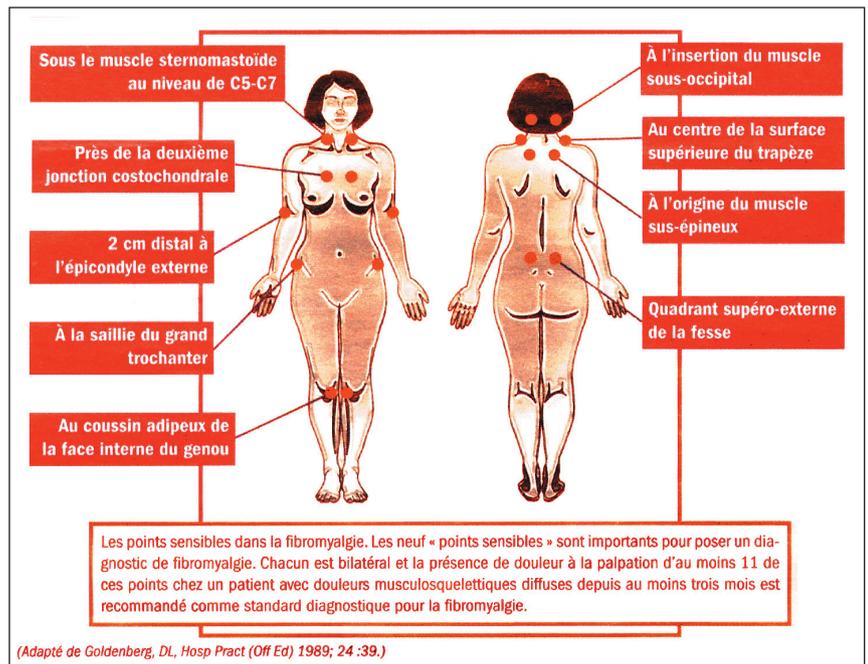
1. Une histoire de douleurs diffuses de plus de trois mois, aux deux côtés du tronc et au-dessus et au-dessous de la taille.
2. De la douleur à la palpation (4 kg/cm<sup>2</sup> = pression pour blanchir un ongle) à au moins 11 des 18 points sensibles. Les points sensibles dans la fibromyalgie sont indiqués sur la **Figure 1**.

Les points sensibles représentent de la détresse psychologique et une diminution du seuil de la douleur. Les points sensibles ne représentent pas l'intensité de la douleur. L'histoire clinique est très importante. Le patient typique se présente avec des douleurs mal définies, un manque de sommeil, un état psychique perturbé une baisse d'activité... L'examen physique est presque normal sauf pour les zones sensibles. On n'observe aucune inflammation articulaire. Il faut éliminer les autres maladies et les autres syndromes qui donnent de la douleur diffuse telle que l'arthrose, la maladie de Forestier, les myopathies, l'hypothyroïdie, les maladies des tissus connectifs, les hépatites, certaines maladies neurologiques, la dépression et l'anxiété... On observe une prévalence de troubles anxieux et dépressifs de 30 % à 40 % chez les patients fibromyalgiques.

Le bilan de laboratoire doit comprendre une formule sanguine complète, une sédimentation, un bilan hépatique, un bilan de la thyroïde, calcium, CRP, CK. Les résultats devront être dans la limite de la normale pour établir le diagnostic de fibromyalgie. Les examens radiologiques ne sont pas indiqués. Un médecin de famille peut facilement faire ce diagnostic.

La fibromyalgie touche entre 2 % et 6 % de la population. Les femmes sont plus susceptibles de souffrir de fibromyalgie que les hommes. Le rapport est de quatre pour un. Ce sont les femmes de plus de 50 ans qui sont les plus touchées. En 2009, les chercheurs connaissent mal les causes de la

**Figure 1**  
**Les points sensibles dans la fibromyalgie**



fibromyalgie. Une théorie prédominante suggère qu'un individu doit avoir une susceptibilité génétique associée à un événement déclencheur tel qu'une maladie, un événement environnemental ou physique, un stress, etc. pour déclencher les symptômes de la fibromyalgie.

La définition et le diagnostic de la fibromyalgie risquent d'être modifiés dans un avenir proche. Le terme douleur chronique diffus (*chronic widespread pain*) risque de remplacer le mot fibromyalgie.

## LES TRAITEMENTS

Présentement, il n'y a pas de moyen de guérir la fibromyalgie. Aujourd'hui, on dit que c'est une maladie neuro-endocrinienne caractérisée par une hypersensibilité de tous les sens. Le sommeil est non réparateur, la fatigue et les troubles de l'humeur sont intimement reliés. La pensée catastrophique amplifie la douleur. Ceci représente un cercle vicieux. La condition générale du patient se détériore et la sensibilité de la douleur est augmentée si le fibromyalgique limite ses activités physiques. Ceci crée un autre cercle vicieux. Si la douleur est mal contrôlée, le sommeil va être perturbé, ce qui amplifie la perception de la douleur. Ceci représente un troisième cercle vicieux.

Pour connaître un contrôle de la douleur et une amélioration de la qualité de vie, il faut instaurer ces trois types de traitements de façon simultanée : la pensée, les médicaments et les activités.

**« Présentement, il n'y a pas de moyen de guérir la fibromyalgie. Aujourd'hui, on dit que c'est une maladie neuro-endocrinienne caractérisée par une hypersensibilité de tous les sens. »**



*« La partie la plus importante du traitement sera la psycho éducation et la motivation comportementale pour garder le patient actif. »*

### 1. La pensée :

Pour la pensée, il faut que le fibromyalgique réinterprète les signaux douloureux qu'il perçoit. Il doit diminuer l'importance de la signification de la douleur dans sa vie et il doit se comporter comme tel. Par exemple, je ressens une douleur à 8/10 aux bras, mais c'est plutôt 4/10, donc je peux les bouger. On dit que « hurt » n'égal pas « harm ». Deux thèmes sortent de ce volet : la psycho éducation et l'approche cognitive.

### 2. Les médicaments :

En principe, on commence avec la plus petite dose et on ajuste un médicament à la fois aux semaines. Les médicaments de premier choix sont les tricycliques et les gabapentinoïdes. On

peut commencer avec Amitriptyline 10 mg une heure avant le coucher ou la Prégabaline (Lyrica) 25 mg une heure avant le coucher, ou la Gabapentine 100 mg une heure avant le coucher. Si on a un échec de traitement, on associe un tricyclique avec un gabapentinoïde.

Si, après plusieurs mois d'essais, on n'obtient pas le résultat escompté, on ajoute un médicament de deuxième ligne, soit les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), les cannabinoïdes ou le tramadol. Les narcotiques sont indiqués seulement dans certains cas rebelles. Ils doivent être utilisés avec prudence. Il serait sage d'établir un contrat de narcotiques avec ces patients. Si les symptômes sont plutôt d'ordre dépressif, on peut commencer d'emblée avec les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline.

En troisième intention, on utilise d'autres molécules telles que le Topiramax, la Methadone, etc. Ces médicaments doivent rester dans les mains d'experts à cause de leurs effets secondaires. On doit essayer d'éviter les benzodiazépines et la surmédication.

### 3. Les activités :

Le maintien ou le retour des activités est crucial au bon pronostic. La réadaptation fonctionnelle doit être basée sur des exercices physiques permettant d'augmenter le seuil de la douleur et d'éviter de se « rouiller » encore plus. Les études montrent que l'exercice aérobique donne des résultats positifs. Un retour progressif vers une vie normale s'impose.

Un mot sur les traitements inefficaces. Presque tous les traitements locaux qui ont été évalués se sont avérés inutiles. Ceci inclut le massage, la chiropractie, les orthèses, les injections de cortisone, l'ostéopathie, les produits naturels, les diètes spéciales... Il faut éviter d'écrire des arrêts de travail. La plupart des individus atteints de fibromyalgie demeurent au travail.

## CONCLUSION

La fibromyalgie est une condition médicale connue depuis des siècles sous différentes appellations. L'étiologie demeure inconnue. Le fibromyalgique a une perception altérée de la douleur. La partie la plus importante du traitement sera la psycho éducation et la motivation comportementale pour garder le patient actif. Les rares études ont montré qu'une faible relation entre la fibromyalgie est un trauma quelconque. Il reste beaucoup de recherche à faire sur ce syndrome. ■

# Souffrez vous de FIBROMYALGIE?

La fibromyalgie est un syndrome caractérisé par une sensation de fatigue constante et de douleurs chroniques. En dehors de la douleur constante, les principaux symptômes sont:

- une fatigue intense
- des engourdissements aux mains et aux pieds
- des douleurs à la pression
- des maux de tête et des migraines
- des troubles gastro-intestinaux



Si vous êtes atteint de fibromyalgie, Fibromyalgex<sup>MD</sup>, un nouveau produit d'origine naturelle dont l'efficacité a été validée cliniquement, peut vous aider à soulager les symptômes qui vous affectent. Fibromyalgex<sup>MD</sup> est disponible en pharmacie.



**Lyne Picard**

*M.D., F.R.S.C.C., M.Sc.,  
Otolaryngologiste,  
Chirurgie cervico-faciale  
& endocrine  
Hôpital de Verdun, Montréal*

# LES INFECTIONS DANGEREUSES EN ORL

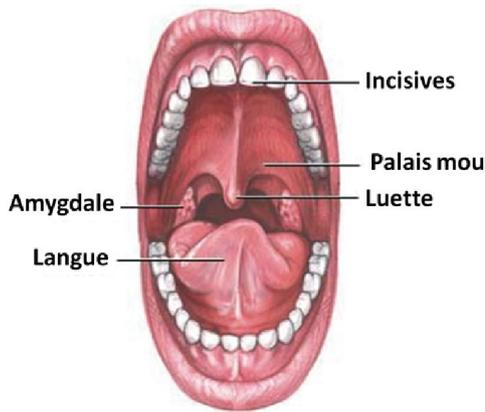
CES INFECTIONS DEMEURENT RELATIVEMENT COURANTES MALGRÉ L'AVANCEMENT DANS LE TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE. LA MORTALITÉ ET LA MORBIDITÉ QUI AUTREFOIS Y ÉTAIENT ASSOCIÉES ONT RÉCEMMENT CHUTÉ DE FAÇON DRASTIQUE. TOUTEFOIS, ELLES CONTINUENT ENCORE À SUSCITER DES SITUATIONS POTENTIELLEMENT DANGEREUSES POUR LA VIE, D'OÙ L'IMPORTANCE DE LES RECONNAÎTRE. LES INFECTIONS LES PLUS COURANTES SONT PRÉSENTÉES.



## ABCÈS PÉRIAMYGDALIEN

Il survient le plus souvent chez les patients avec amygdalites récurrentes ou amygdalites chroniques, ou encore avec une amygdalite mal traitée. Les symptômes les plus courants sont les suivants : difficulté à avaler, douleur à la déglutition, douleur à l'oreille du même côté, une voix de type patate chaude dans la bouche, limitation modérée

à ouvrir la bouche. À l'examen physique, nous observons un gonflement classique du palais mou avec déviation de la luette du côté opposé à l'abcès. Il demeure important de s'occuper de cette affection rapidement puisqu'il peut y avoir extension à des structures vitales (espaces profonds du cou, médiastin) avec compromis respiratoire. Le traitement consiste à faire une incision du palais



**Figure 1**  
Anatomie normale de l'oropharynx

mou avec drainage et antibiothérapie intraveineuse au début avec relais per os par la suite. L'amygdalectomie est indiquée 4 à 12 semaines ensuite pour éviter une récurrence. Les cultures effectuées sont souvent polymicrobiennes. L'antibiotique le plus couramment utilisé est la clindamycine.



**Figure 2**  
Abcès périamygdalien

### ABCÈS PARAPHARYNGÉ

Cette infection peut survenir de l'amygdale ou par extension d'un abcès périamygdalien. Les symptômes sont de la douleur sévère à la déglutition, forte difficulté à avaler et importante limitation à l'ouverture de la bouche. À l'examen, il y a un gonflement unilatéral de l'amygdale et de la paroi latérale du pharynx (soit derrière l'amygdale). Là aussi il y a un risque pour les structures vitales avec compromis respiratoire. Le traitement consiste en une antibiothérapie intraveineuse avec drainage chirurgical au bloc opératoire par voie cervicale.

### ABCÈS RÉTROPHARYNGÉ

Cet abcès survient surtout chez les jeunes enfants. L'espace rétropharyngé contient des ganglions qui drainent les sinus, les fosses nasa-

les et le nasopharynx. Une infection des voies respiratoires peut donc mener à cet abcès. Il peut également résulter d'une extension d'un abcès périamygdalien, un corps étranger ou traumatisme du pharynx par des procédures traumatiques (intubation, endoscopie, etc.). Les symptômes associés sont la fièvre, difficulté à avaler, hypersalivation, torticolis, gonflement cervical. À l'examen, il y a un gonflement postérieur du pharynx. La limitation de l'ouverture de la bouche n'est pas toujours présente. Si l'abcès est très volumineux, il peut y avoir un compromis respiratoire. Le premier test diagnostique peut être une radiographie latérale du cou. Le traitement consiste en un drainage chirurgical au bloc opératoire par voie orale ou cervicale avec antibiothérapie intraveineuse.



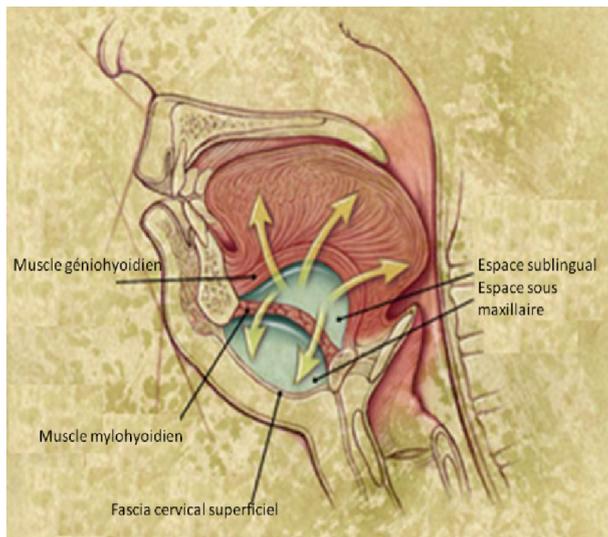
**Figure 3**  
Abcès rétropharyngé

### ANGINE DE LUDWIG

Ceci représente une infection de l'espace sublingual et sous-mandibulaire. Elle résulte souvent d'une infection des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> molaires. C'est une infection qui progresse rapidement, le patient est toxique, il a une voix de patate chaude, il a de la difficulté à avaler et il y a un risque de compromis respiratoire. À l'examen, il y a un gonflement du cou en antérieur, une induration et gonflement du plancher de bouche, élévation de la langue, ce qui empêche la déglutition et produit la voix de patate chaude. Si l'infection s'étend à la base de la langue, les voies aériennes sont obstruées. Le traitement consiste en antibiothérapie intraveineuse, souvent une intuba-



**Figure 4**  
Angine de Ludwig. Gauche : gonflement cervical antérieur, droit : gonflement du plancher buccal.

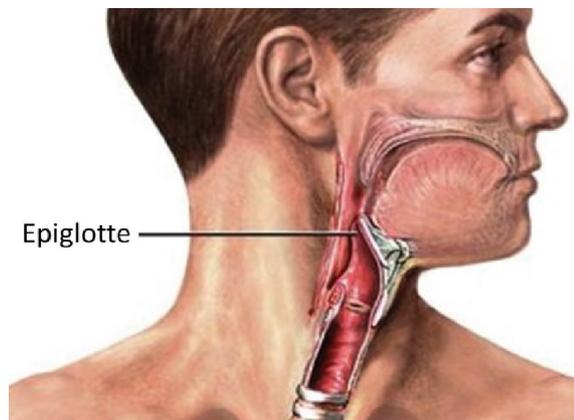


**Figure 5**  
**Anatomie normale du plancher buccal.**

tion ou trachéotomie. Il peut également y avoir chirurgie pour décompression.

### ÉPIGLOTTITE

C'est une infection du larynx qui progresse rapidement (entre deux à six heures) et qui peut potentiellement obstruer les voies aériennes. Les bactéries associées sont l'hémophilus influenzae de type B et le streptocoque bêta-hémolytique. Les épiglottites chez les enfants sont maintenant plus rares à cause de la vaccination contre l'hémophilus. Les adultes sont plus souvent touchés par le streptocoque. L'épiglottite est beaucoup plus fréquente chez



**Figure 6**  
**Anatomie normale du larynx.**  
**Haut : vue anatomique, bas : vue endoscopique.**

*« Toutes ces infections nécessitent une évaluation adéquate des voies aériennes afin d'éviter une obstruction des voies respiratoires. »*





**Figure 7**  
**Vue endoscopique d'une épiglottite**

l'adulte. La présentation clinique consiste en une forte douleur à la gorge avec forte difficulté à déglutir, incluant même l'incapacité à avaler la salive. La voix est également changée et il y a

forte fièvre. La conduite immédiate est de s'assurer des voies aériennes. Chez l'adulte, le diagnostic est établi par examen par fibre optique (nasolaryngoscopie). Nous notons un œdème important de l'épiglotte avec, souvent, une apparence rouge cerise. S'il y a risque de compromis respiratoire, le patient est intubé. Une antibiothérapie intraveineuse est débutée et souvent des stéroïdes intraveineux sont ajoutés pour diminuer l'œdème. Chez l'enfant, si un tel diagnostic est suspecté, il doit être amené en salle d'opération pour l'examen.

#### CONCLUSION

Toutes ces infections nécessitent une évaluation adéquate des voies aériennes afin d'éviter une obstruction des voies respiratoires. Elles requièrent une antibiothérapie intraveineuse, le traitement des facteurs causals : carie dentaire pour l'angine de Ludwig, amygdalectomie pour éviter la récurrence d'abcès, etc. Heureusement, en sécurisant les voies aériennes et avec un drainage et antibiothérapie appropriés, ces infections guérissent sans séquelles. ■

*« En sécurisant les voies aériennes et avec un drainage et antibiothérapie appropriés, ces infections guérissent sans séquelles. »*

# IMAGERIE DES PIONNIERS

simple. rapide. efficace.

dépistage  
cancer colon  
+ scan

mercredi  
9h00 am

Scan (Tomodensitométrie) • Résonance magnétique  
Dépistage du cancer du colon par colonoscopie virtuelle  
Fluoroscopie • Prénatast (Clarté nucale)  
Échographie avec Doppler • Ostéodensitométrie  
Radiologie conventionnelle

[imageriedespionniers.com](http://imageriedespionniers.com) 1-888-581-1424



**Andrée Néron**  
B.Pharm, D.P.H.,  
CHUS, Sherbrooke  
Département de  
pharmacie – Équipe  
de soins palliatifs, clinique  
de plancher pelvien.

# PHARMACOTHÉRAPIE DE LA DOULEUR

Peu importe les avancées de la science, l'art de la pratique devra toujours demeurer au rendez-vous. Une bonne évaluation de la douleur restera le fer de lance de l'analgésie, à l'écoute du malade qui nous livre l'expérience de la douleur et de la souffrance, deux partenaires indissociables d'une algie qui persistent au-delà d'une mission d'alarme. Il nous faut décrypter le langage et la gestuelle empruntée par le malade. Il nous faut se battre contre le mal, contre les effets pervers de la douleur, contre la perte de l'effet analgésique, contre les effets indésirables des médicaments et de l'entourage du malade, contre l'algie qui change de visage au fil du temps... Il nous faut évoluer et tendre l'oreille au progrès de la science.

Dans le domaine de l'analgésie, la définition d'une stratégie thérapeutique adaptée vise une amélioration globale de la qualité de vie du patient. Lorsque la source de l'algie et les lésions actuelles ou potentielles ont été identifiées (si possible) et que les mécanismes physiopathologiques ont été déterminés ou présumés, l'instauration d'un régime thérapeutique logique peut être orchestré selon les principes du soulagement de la douleur (**Tableau 1**).

L'approche pharmacologique fait le plus souvent appel à la polypharmacologie. Cette façon de faire tient compte des multiples influx douloureux et mécanismes impliqués dans la genèse de l'algie vécue, de l'appréciation du type de problème ou intensité de la douleur et de la considération des mécanismes d'action complémentaires (**Tableau 2**).

## MAIS QUELLES SONT LES TENDANCES ACTUELLES DANS LE DOMAINE DE

### L'ANALGÉSIE, Y A-T-IL QUELQUE CHOSE DANS LE COLLIMATEUR?

Jonathan, 19 ans (antécédent : asthme stable depuis deux ans, sous citalopram 10 mg die pour dépression légère) s'est fait une vilaine entorse à la cheville droite. Pour cela son médecin lui a rédigé une ordonnance comportant un anti-inflammatoire non stéroïdien ainsi que de l'Empracet-30 (association codéine 30 mg et acétaminophène 325 mg).

Jonathan ne veut pas prendre Empracet-30 et se dit allergique au médicament. Il demande un autre choix d'analgésique à son médecin.

### TRAMADOL SERAIT-IL UNE BONNE OPTION THÉRAPEUTIQUE?

Le tramadol est unique par la dualité de son mécanisme d'action. Il se comporte comme un agoniste de faible puissance des récepteurs  $\mu$  opioïdes, mais inhibe également la recapture de la norépinéphrine

**Tableau 1**

#### PRINCIPES DU SOULAGEMENT DOULEUR ET DU TRAITEMENT ANALGÉSIQUE

- L'analgésie doit être intégrée dans un plan global 'évaluation et de traitement
- Les aspects émotifs et cognitifs doivent être considérés et traités
- La douleur est le plus souvent sous-traitée plutôt que l'inverse
- Le soulagement doit être « individualisé »
- Choisir approche la plus « simple » sélectionnée
- Considérer approche multimodale faisant appel aux traitements pharmacologiques et non pharmacologiques
- Optimiser l'administration du médicament en sélectionnant le produit et la voie appropriés au contexte, lorsqu'un traitement pharmacologique est envisagé.
- Anticiper et pallier les effets indésirables
- Discuter avec le malade de ses inquiétudes en regard de l'analgésie par opiacés
- ÉVITER l'emploi du « placebo » pour traiter la douleur et tester l'honnêteté du malade face à ce qu'il réclame (au mieux ceci peut entraîner un largage sporadique d'endorphines endogènes procurant une analgésie faussement interprétée par le clinicien)
- Respecter le patient et sa douleur (caractère unique et relativité)
- Savoir quand traiter
- Traiter tôt et agressivement
- Traiter cause sous-jacente ou la douleur maladie
- Réévaluer régulièrement et adapter le traitement (efficacité, innocuité)

et de la sérotonine tel un antidépresseur (à concentrations élevées, il pourrait augmenter la libération de sérotonine). Les deux propriétés sont probablement nécessaires pour la pleine expression de son effet analgésique. La substance-mère est responsable de l'action sur les monoamines, mais peu active sur les récepteurs opioïdes; c'est plutôt son principal métabolite actif (M1) qui est tributaire de cette dernière activité. Le tramadol est typiquement employé pour soulager les douleurs légères à modérées, sa puissance analgésique est grossièrement le dixième de celle de la morphine. Aussi, est-il illusoire de penser soulager une douleur qualifiée de « très intense » avec ce produit.

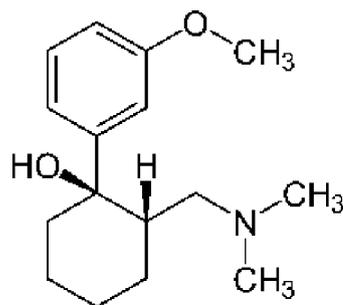
Dans le cas de Jonathan, il faudra tout d'abord éclaircir ce qu'il entend par réaction allergique. S'il s'agit d'une simple intolérance ou d'une histaminolibération locale sans autre signe d'appel, alors le tramadol pourrait être intéressant, et un changement d'agent mérite d'être tenté. Le tramadol n'entraîne pas de libération d'histamine et peut être une option pour le patient qui manifeste de l'hypotension sous l'influence d'un opiacé, un bronchospasme sans plus de symptômes ou un prurit localisé. S'il s'agit d'une réaction allergique réelle aux opioïdes, le tramadol, en raison de la similitude de sa structure chimique avec les opioïdes, devient alors une contre-indication pour Jonathan. Le tramadol est un dérivé 4-phénylpipé-

## Tableau 2 Les cibles thérapeutiques

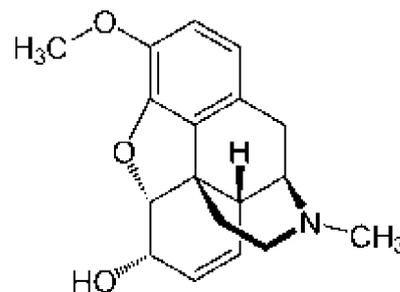
- Fibres A-delta, C, A-β
- Substance P, prostaglandines, cellules gliales
- Sérotonine, adrénaline
- Récepteurs opiacés, récepteurs NMDA (glutamate), récepteurs à cannabinoïdes, récepteurs NK-1
- Récepteurs calciques, récepteurs α-adrénériques
- Canaux sodiques, canaux calciques, canaux ASIC (*acid-sensitive ionic channel*)
- GABA, histamine, NO
- Structures centrales impliquées (contrôles inhibiteurs diffus des influx nociceptifs [CDIN], amygdale, insula, système limbique
- Médicaments utiles
- Antidépresseurs
- Anticonvulsivants
- Agents GABAergiques
- Agents antiarythmiques
- Agonistes α-centraux
- AINS et Coxibs
- Agents opiacés
- Bloqueurs récepteurs NMDA
- Anesthésiques locaux
- Calcitonine, bisphosphonates
- Corticostéroïdes
- Préparations topiques

ridine de la codéine; il possède un groupe méthyl sur le phénol de façon similaire à la codéine (donc de la sous-famille de la codéine, morphine, hydromorphone, etc, il est apparenté aux phénylpipéridines, ce qui correspond à la sous-famille de la mépéridine et du fentanyl).

En vertu des propriétés sur les monoamines et en raison de son passage par la voie des cytochromes (CYP-450 2D6) pour exercer une partie de son activité pharmacologique, il faudra faire preuve de prudence et être vigilant lors de combinaisons thérapeutiques pouvant majorer les niveaux de sérotonine (combinaison tramadol avec un agent inhibiteur du CYP-450 2D6 et/ou avec un agent agissant sur la sérotonine – Jonathan reçoit du citalopram – risque de syndrome sérotoninergique).



TRAMADOL



CODÉINE

## LA VOIE TRANSDERMIQUE (ABSORPTION SYSTÉMIQUE)

**Diffusion passive** : fentanyl (Duragesic, Ranbaxy (réservoir); ratio- Fentanyl (Matrice))

Le fentanyl transdermique permet d'obtenir une analgésie opioïde systémique simplement, de façon non effractive. Cette modalité de traitement évite les inconvénients reliés aux autres voies d'administration. Le timbre est discret, élimine les variations dans l'absorption intestinale, mime une perfusion continue, le médicament évite le premier passage hépatique et le système permet de diminuer la prise et la quantité quotidienne de médicaments par voie orale. La vitesse du flot transdermique progresse avec la surface cutanée exposée de façon inversement proportionnelle à l'épaisseur de la peau. Plusieurs autres facteurs peuvent influencer son efficacité, mais aussi sa toxicité (↓ apport en cas d'hypothermie, ↑ apport en cas d'hyperthermie), exercice intensif, épaisseur de la peau, pression insuffisante lors de l'application du timbre, sudation profuse, exposition à la chaleur induite (**les saunas, bains chauds prolongés, coussins chauffants ne sont pas recommandés puisque l'augmentation induite des niveaux plasmatiques de fentanyl pourrait avoir des conséquences désastreuses**).

Le timbre existe sous forme de réservoir : le fentanyl est alors dans une base d'alcool et forme une gelée avec l'hydroxyéthylcellulose à l'intérieur d'un réservoir; une sous-membrane de contrôle permet d'ajuster la vitesse de libération du principe actif). Le timbre existe également sous forme matricielle : le fentanyl est alors réparti également dans la matrice et la libération dépend alors des propriétés du polymère qui constitue la matrice ainsi que du degré de cristallinité et de la dimension des zones cristallines. Même s'il plaît à l'esprit d'imaginer que la matrice, au contraire du réservoir, puisse être coupée pour concrétiser un fractionnement de la dose, cela n'est pas recommandé par le fabricant ni encouragé par les utilisateurs. Les deux formulations réservoir et matrice sont disponibles sur le marché et la recommandation de ne pas couper les timbres permet notamment d'éviter la confusion des consignes si un malade passe d'une préparation à l'autre (notion de sécurité).

La notion de recouvrir le timbre avec un pansement auxiliaire afin de bien maintenir le premier en place (problèmes d'adhérence à la peau) semble aussi problématique. Depuis la mise en marché initiale, le fabricant ne recommande pas de recouvrir avec un pansement occlusif. Le raisonnement à cela est qu'il n'y a pas de données pour soutenir cette façon de faire. Le principe de l'occlusion est d'augmenter l'hydratation localement; hors l'hydratation est un des facteurs importants pouvant modifier la perméabilité de la peau et pouvant



donc avoir une répercussion clinique sur la réponse au fentanyl. En pratique, la recommandation est de ne pas recouvrir ou, si nécessaire, de le faire avec un pansement de type « Hypafix » qui ne devrait pas influencer la diffusion du produit. Différemment, on pourrait suggérer la loi de l'absolu : on recouvre avec un pansement de type polyuréthane et cela à chaque application d'un timbre de fentanyl, ou on ne le fait jamais... Et si on le fait, on s'assure que le pansement auxiliaire ne déborde pas trop des marges du premier. Il existe une petite étude non publiée (et par ailleurs très avare en information sur le devis expérimental) qui nous permet de penser qu'il est possible de recouvrir avec un mince pansement transparent en polyuréthane sans modifier de façon significative les paramètres pharmacocinétiques.

## TECHNIQUE DE PÉNÉTRATION TRANSDERMIQUE

**Diffusion facilitée** : électroporation (application d'impulsions électriques transitoires et de haut voltage pendant quelques millièmes de secondes pour entraîner une rapide perméabilité du « *stratum corneum* » afin de permettre le passage de grosses molécules, ionisées et hydrophiles – cette méthode est à l'étude pour différents produits, mais non actualisée.

*« Une bonne évaluation de la douleur restera le fer de lance de l'analgésie, à l'écoute du malade qui nous livre l'expérience de la douleur et de la souffrance, deux partenaires indissociables d'une algie qui persistent au-delà d'une mission d'alarme. »*



**Sonophorèse ou phonophorèse :** utilisation d'ultrasons pour favoriser la pénétration du principe actif à travers la peau. Favorise une haute concentration locale du médicament (jointure, muscle, articulation, synovie). Cette technique peut être employée pour le traitement de conditions inflammatoires : ostéoarthrite, bursite, épicondylite, tendinite, étirement, luxation, etc. Agents employés : lidocaïne, AINS, dexaméthasone.

**Iontophorèse ou électrophorèse :** la technique est connue depuis fort longtemps des vieux pays de l'Europe et aussi utilisée parfois en physiothérapie. Le principe utilise la migration d'ions (un médicament) pour pénétration d'un principe actif à travers la peau intacte sous l'influence d'un courant.

La modalité redécouverte et adaptée à nos façons de faire contemporaines a notamment permis le développement d'un timbre pour administration de fentanyl transdermique en vue du soulagement de la douleur postopératoire (non accessible sur le marché canadien actuellement). Cette technique représente probablement la technologie la plus avancée dans le domaine. Il s'agit d'une méthode non effractive basée sur le principe de l'électrotransport stipulant que des charges similaires se repoussent l'une l'autre. Le système iontophorétique transder-

mique recourt à un champ électrique externe de basse intensité pour délivrer le fentanyl à travers la peau. Une batterie génère un courant qui circule de l'anode à la cathode, formant ainsi une boucle entre le système et le patient. Comme la surface de l'anode devient progressivement chargée positivement, la molécule de fentanyl contenue dans un réservoir hydrogel chargée de façon similaire est expulsée du système à travers la peau. Ce système d'analgésie contrôlée par le patient (ACP) permet l'administration de doses peu élevées sous forme de perfusion brève (exemple : 40 mcg en 10 minutes) et à la demande du malade. L'effet observé est comparable à celui obtenu lors de l'emploi que l'on fait des opioïdes via le même principe ACP pour le soulagement de la douleur aiguë, mais sans les inconvénients d'une pompe et sans l'inconvénient d'une administration par voie intraveineuse.

### PHARMACOGÉNÉTIQUE (LOIN DE LA COUPE AUX LÈVRES)

Nous connaissons quelques principes qui nous aident à prévoir par exemple la réponse à un traitement à la codéine. Il est bien connu que le polymorphisme génétique à l'égard du cytochrome P-450 2D6 entraîne différentes réponses à l'effet analgésique de la codéine selon que l'on soit métaboliseur lent (pas ou peu de réponse à l'effet analgésique) ou métaboliseur rapide, a fortiori si l'on est métaboliseur rapide et insuffisant rénal (dramatisation des effets pouvant mener à un surdosage de codéine). Le même scénario est prévisible avec le tramadol où selon le mode d'expression du métabolisme on pourra observer une manifestation ou des effets opiacés ou une polarisation des effets via les monoamines.

Nous savons que le polymorphisme génétique peut affecter de façon significative la réponse aux opioïdes. Par exemple, les malades affectés par un cancer et qui possèdent une variante pour le gène COMT (catéchol-O-méthyl transférase) codant pour un polymorphisme au niveau du nucléotide

*« Chez ces individus, le fardeau de la douleur nuit au sommeil, aux activités quotidiennes, à la capacité de profiter de la vie et d'interagir avec l'environnement ainsi qu'avec l'aptitude au travail. »*



### CLINIQUE RADIOLOGIQUE ST-LOUIS INC.

3165, chemin St-Louis, bur. 130  
Québec (Québec) G1W 4R4

Téléphone: **418-653-1890**  
Télécopieur: **418-653-1892**

#### LISTE DES EXAMENS DISPONIBLES

Arthrographies	Mammographie dépistage
Échographies	Ostéodensitométrie
Infiltrations	Lavement baryté
Transit digestif/repas baryté	Transit du grêle
Mammographie diagnostique	
Radiographies générales (sans rendez-vous)	



## analgésiques des antagonistes des opiacés? Tout est à prouver...

Quoique ces agents ne soient pas homologués pour des fins analgésiques, il est intéressant de comprendre que des doses infra-thérapeutiques puissent procurer un effet analgésique en monothérapie ou en usage associatif avec les opioïdes (effet potentiel sur la nociception et sur la douleur neuropathique).

Quelques essais cliniques, mais surtout quelques cohortes analysées et quelques cas anecdotiques publiés ainsi que la logique du mécanisme d'action présumé (**les doses nanomolaires d'opiacés provoquent une prolongation de la durée du potentiel d'action : ces effets excitateurs sont entravés par des doses infimes « doses ultra-faibles » [ $< 1$  mg d'équivalent naltrexone] de naltrexone et de naloxone**) constituent les prémisses de cet emploi pour le moins original. Les petites doses ou des doses ultra-faibles d'antagonistes semblent « réinitialiser » le système endogène de récepteurs opioïdes, favorisant ainsi une meilleure analgésie, voire même contrant une tolérance ou un phénomène d'hyperalgésie. Les mécanismes contributifs hypothétiques sont complexes mais logiques et fort intéressants; qu'il s'agisse de l'influence de l'antagoniste sur la liaison de l'opiacé à sa sous unité du complexe protéine-G, de la stimulation de la production ou de la régulation à la hausse des récepteurs  $\mu$  dans la région du cerveau qui contrôle la réponse à la douleur, ou encore d'une augmentation de la quantité des endorphines ou le blocage des récepteurs sur les cellules gliales, les bénéfiques ont été observés de façon factuelle (les doses employées varient en fonction de l'indication étudiée (monothérapie pour contrer un syndrome douloureux [exemple : maladie de Crohn, colon irritable, fibromyalgie, en combinaison avec les opioïdes pour contrer l'hyperalgésie ou mousser l'effet analgésique]).

Certains produits se retrouvent sur le marché européen ou sont à l'étude dans ces pays, notamment l'observation de l'efficacité analgésique de l'association oxycodone/dose ultra-faible de naltrexone (2 à 4 mcg/jour) [Oxytrex<sup>MD</sup>] pour lequel sont en cours des essais de phase II et III.

La combinaison Oxycodone/naloxone est une formulation longue action (ratio 2:1 oxycodone/naloxone) accessible sous l'appellation Targin<sup>MD</sup> en Europe. L'accent est mis sur le bénéfice d'une puissance analgésique comparable à l'oxycodone seule, mais en combinant un effet laxatif. La dose de naloxone est dans ce cas assez importante (2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg de naloxone/comprimé), mais on se rappelle que la biodisponibilité de la molécule est très faible (~ 2 %) et que la libération du produit est de type longue action (le rapport de dose à l'oxycodone a été rigoureusement étudié).

472G>A nécessitent une quantité moindre de morphine pour être soulagés que ceux qui ne sont pas porteurs de cette variante.

Pareillement on sait qu'un affaiblissement fonctionnel de la p-glycoprotéine (transporteur membranaire) peut résulter en une augmentation de la biodisponibilité des opioïdes administrés par voie orale et en une majoration des concentrations cérébrales. Un amalgame de polymorphismes des nucléotides uniques sur certains gènes peut aussi bonifier les effets notamment du fentanyl ou de la morphine, donnant place à une variation et à une variabilité de la réponse clinique.

On connaît fort peu dans le domaine, et le peu que l'on connait, à l'heure actuelle, ne nous permet pas de prévenir la réponse analgésique en situation clinique. Il y a certes, dans certains milieux, la possibilité de demander un phénotypage (sanguin ou urinaire) notamment pour le cytochrome P-450 2D6 (et probablement pour le 2C9 et l'UDGT), mais cela est si peu en regard de tout ce qu'il y a à découvrir et ce que l'on observe en clinique sans pouvoir faire autrement que de réfléchir à ce qui s'est passé chez un patient difficile à soulager...

Plus qu'aux gènes d'une maladie préambule à un syndrome douloureux, les chercheurs s'intéressent aux gènes qui influencent le processus de la douleur pour une forme de lésion. Des études animales aux études chez l'humain, la pharmacogénique permettra le développement de nouvelles thérapies et l'adaptation individualisée d'un traitement basé non seulement sur les mécanismes mis en branle pour générer la douleur, mais sur la réponse potentielle de l'individu (les dés sont jetés et placés par nos jeunes chercheurs).

Les antagonistes des opioïdes (naloxone-naltrexone) pour contrer les effets indésirables, mais aussi leur potentiel analgésique (du hors piste analgésique – non homologué au Canada) – **Effets**

*« Il y a encore fort à faire, à dire et à découvrir dans le domaine de l'analgésie. Parallèlement à l'affinement de la recherche fondamentale pour mieux comprendre les circuits de la douleur dans ses fins détails s'inscrit le développement de nouvelles molécules ou nouveaux modes thérapeutiques. »*

La méthylaltréxone (Relistor<sup>MD</sup>) est un antagoniste périphérique sélectif des récepteurs  $\mu$ -opioïdes. Le produit est homologué au Canada pour les indications suivantes : traitement de la constipation induite par les opioïdes chez les patients atteints de maladie avancée quand la réponse aux laxatifs usuels n'est pas suffisante; traitement d'appoint pour déclencher la défécation (le médicament est à l'étude pour le soulagement de la constipation secondaire aux opioïdes chez une population affectée par une douleur chronique non liée au cancer). Le médicament agit en périphérie directement pour contrer la constipation secondaire aux opiacés. Le début d'action peut être extrêmement rapide à l'intérieur d'une période de quatre heures (parfois 30 m – alors avertir patient et soignant). La dose thérapeutique (ajustée selon le poids) est administrée le plus souvent aux deux jours mais doit être adaptée en fonction de la réponse (nécessite parfois quelques doses une fois par jour avant d'entreprendre un régime régulier à intervalle plus long, certains reçoivent une dose aux trois ou quatre jours). Il faut rappeler que le médicament est sélectif et prévu pour une constipation secondaire aux opioïdes et, de ce fait, ne règle pas tous les problèmes. Il est inutile de s'obstiner et de poursuivre un traitement inefficace après l'administration de quatre doses consécutives. Le médicament n'est pas remboursé par le programme d'assurance médicaments de la Régie de l'assurance maladie du Québec – RAMQ et la dose unitaire est dispendieuse. Toutefois le produit peut être fort utile pour, par exemple, aider Rémi qui est hospitalisé depuis longtemps et qui, depuis quelques temps, ne peut rien recevoir par la bouche. Il a arraché inopinément sa sonde nasogastrique et nul ne peut la réinstaller (il désature dangereusement et la technique est délicate). Il a perdu ses réflexes de déglutition. Il est difficilement mobilisable parce que la douleur dorsale basse est foudroyante. Et il ne veut pas subir à répétition l'humiliation d'un laxatif par le rectum.

Il y a encore fort à faire, à dire et à découvrir dans le domaine de l'analgésie. Parallèlement à l'affinement de la recherche fondamentale pour mieux comprendre les circuits de la douleur dans ses fins détails s'inscrit le développement de nouvelles molécules ou nouveaux modes thérapeutiques. La prochaine décennie laissera place, entre autres, aux cannabinoïdes de synthèse, aux modulateurs des cellules gliales, au raffinement des modes de libération de molécules connues ou nouvelles et à d'autres agents de classes médicamenteuses connues mais présentant des profils d'efficacité ou de toxicité différents, aux préparations analgésiques topiques, pour lesquelles on a plusieurs applications cliniques mais fort peu à se mettre sous la dent en termes de médecine fondée sur la preuve. On devra également apprendre à composer avec les effets indésirables à long terme des agents prescrits au malade aux prises avec une algie chronique.

On estime qu'environ 166 000 nouveaux cas de cancer, ainsi que 73 000 décès causés par la maladie sont survenus au Canada en 2008. Soixante à 90 % des patients atteints de néoplasie en phase avancée souffrent d'une douleur modérée ou grave, indépendamment de leur âge ou de leur sexe et qu'ils soient ou non hospitalisés. Parallèlement, entre 18 et 29 % des adultes canadiens sont aux prises avec une douleur chronique. Chez ces individus, le fardeau de la douleur nuit au sommeil, aux activités quotidiennes, à la capacité de profiter de la vie et d'interagir avec l'environnement ainsi qu'avec l'aptitude au travail. Le désir non seulement de vivre mais de vivre « bien » est sans nul doute la réclamation la plus sage qu'ont ces personnes en détresse. Une approche multimodale constamment réévaluée ainsi qu'une utilisation de ressources bien planifiée peut permettre à ces patients d'employer leur énergie à vivre avec une certaine qualité les moments de vie qui leur sont donnés, au jour le jour... à faire partie de cette vie, plutôt qu'à se battre avec une douleur qui elle n'en finit plus d'exister en se substituant à leur identité. Ce que le futur nous donnera de plus en matière d'efficacité et d'efficience nous aidera à améliorer la route émaillée de souffrances de ces personnes qui demandent de l'aide. ■

*« On devra également apprendre à composer avec les effets indésirables à long terme des agents prescrits au malade aux prises avec une algie chronique. »*

Clinique  
radiologique  
 Audet

- MAMMOGRAPHIE
- RADIOLOGIE GÉNÉRALE
- OSTÉODENSITOMÉTRIE
- ÉCHOGRAPHIE

Centre médical Berger  
1000 ch. Ste-Foy,  
Bureau 208  
Québec G1S 2L6

Téléphone : (418) 681-6121  
Télécopieur : (418) 681-0125  
[radiologieaudet@globetrotter.net](mailto:radiologieaudet@globetrotter.net)



**Denis Durand,**  
associé principal chez  
Jarislowsky Fraser Itée

## LES INVESTISSEURS CONFONDENT-ILS LA HAUSSE DES MARCHÉS BOURSIERS AVEC LA REPRISE ÉCONOMIQUE?

Depuis le 9 mars dernier jusqu'à la fin du mois de mai, le marché boursier canadien s'est apprécié de plus de 40 %; ainsi, le marché canadien présente une honorable performance de 17,2 % depuis le début de l'année. Les marchés étrangers ne furent pas en reste car ils ont gagné respectivement 2,9 % pour l'indice du S&P500 et 9,0 % pour l'indice Morgan Stanley EAEO en dollars U.S., mais leur performance a été amputée de 11 % par l'appréciation du dollar canadien qui les maintient en territoire négatif. Est-ce que cette remontée traduit des changements profonds dans les perspectives économiques des analystes et prévisionnistes? Il ne faut point en être sûr. En février, nous avons souligné que les marchés boursiers avaient atteint des niveaux d'évaluation très inférieurs aux normes historiques et que peu importe si la reprise économique allait survenir dans le 3<sup>e</sup>, le 4<sup>e</sup> trimestre de 2009 ou le 1<sup>er</sup> trimestre de 2010, le fait d'acheter à ce moment ne modifierait pas outre mesure le rendement des portefeuilles à plus long terme, soit trois ou quatre ans. Compte tenu de cette forte remontée très rapide, il y a lieu de se demander si les investisseurs n'inversent pas les rôles : en début d'année, ils étaient à l'affût pour identifier les moindres signes d'une reprise économique afin de commettre des fonds sur les marchés, puisque les marchés anticipent généralement la situation économique. L'ampleur de la hausse, toutefois, nous convainc que les investisseurs prennent leurs désirs pour des lanternes. Ils pensent à tort que des marchés enthousiastes vont stimuler la reprise économique et que celle-ci pourrait être devancée au début de l'été.

Plusieurs données révèlent cependant qu'il y a peu de facteurs qui peuvent stimuler cette reprise. En Amérique, particulièrement, le consommateur est toujours aussi endetté par rapport à son revenu disponible. Pourtant, depuis plusieurs mois, celui-ci réduit ses dépenses de consommation de façon très appréciable : les ventes de véhicules, en baisse de plus de 50 % depuis un an, sont là pour le démontrer. Toutefois, il ne faut surtout pas oublier que de nombreux Canadiens ont perdu leur emploi : le taux de chômage atteint maintenant 8,4 % au Canada et 9,4 % aux États-Unis. Le revenu moyen est donc en forte baisse et il sera difficile d'accroître les dépenses de consommation avant quelques trimestres. Le crédit à la consommation est également plus restreint, tant pour les individus que pour les entreprises. Le consommateur a aussi eu la frousse et n'est pas très enclin à se commettre envers les achats importants. Son taux d'épargne a augmenté à près de 5 %, mais il ne se sentira à l'aise que lorsque ce taux aura atteint 9 à 10 %.



Le Président Obama a tout fait pour relancer l'économie américaine moribonde, mais la création d'un déficit budgétaire de 1,850 milliards de dollars en 2009 aura certes ses effets pervers en 2010 et à plus long terme. Déjà, les marchés obligataires s'inquiètent de voir apparaître de nouvelles émissions volumineuses de bons du Trésor américains au cours des prochaines années et les taux de rendement sur les titres ont immédiatement augmenté, en dépit du fait que nous soyons encore en récession. Nul doute que les économies américaine et mondiale devront faire face à une résurgence prononcée de l'inflation à plus ou moins brève échéance. Dans l'esprit de l'homme de la rue, on se console car on pense qu'on peut très bien vivre avec une inflation de 2,5 %. *Il en prendra pour son rhume, car on peut très bien entrevoir que le taux d'inflation pourrait atteindre de 4 à 5 % aux États-Unis et se maintenir à ce niveau pendant trois ou quatre ans.* Le financement de la relance aura donc pour conséquences d'alimenter l'inflation, d'exercer une pression plus forte à la baisse sur le dollar américain et, éventuellement, de faire augmenter les taux d'intérêt. La reprise économique risque ainsi d'être très mitigée au début, mais l'inflation aura certains effets bénéfiques : la valeur des résidences pourra augmenter de nouveau et la hausse de la valeur des actifs des entreprises et des gouvernements fera diminuer les ratios d'endettement. *Les gouvernements auront avantage à ne combattre l'inflation que du bout des lèvres, car les revenus fiscaux jouiront d'un effet stimulateur avant que ces mêmes gouvernements ne soient obligés de céder à la pression populaire.*

*« Est-ce que cette remontée traduit des changements profonds dans les perspectives économiques des analystes et prévisionnistes? Il ne faut point en être sûr. »*

## L'ÉMOTION, L'INVESTISSEUR ET SON DESTIN

Au cours des deux derniers mois, les investisseurs individuels plus émotifs et plus nerveux se sont précipités afin de ne pas manquer la reprise des marchés boursiers. Les investisseurs institutionnels sont aussi entrés dans la parade, car une proportion en actions inférieure aux limites prescrites par les politiques de placements aurait pu être dévastatrice pour les rendements relatifs des portefeuilles. Autant la désaffectation des investisseurs avait pu sembler irrationnelle dans la deuxième moitié de 2008, autant la remontée récente très rapide et enthousiaste revêt un caractère irréaliste parce qu'on anticipe une reprise économique trop tôt et d'une ampleur exagérée. Les probabilités existent donc que nous assistions, au cours des prochaines semaines, à une prise de conscience des investisseurs qui pourrait faire reculer les marchés, sans toutefois que nous connaissions encore les niveaux catastrophiques de la première semaine de mars. Ce sera encore le temps pour ceux qui estiment avoir manqué une occasion rarissime d'investir dans des titres de grande valeur et qui paient de bons dividendes pour se constituer un portefeuille stable qui pourra tirer parti de l'augmentation des prix à la consommation.

Malheureusement, ceux qui se seront cantonnés dans la détention d'obligations gouvernementales à long terme subiront de plein fouet la dépréciation de leurs titres, engendrée par l'inflation et la hausse des taux d'intérêt. Cette dernière pourrait être d'autant plus surprenante que ceux qui émettront le plus de titres de dettes seront les gouvernements américain, canadien et européens. Il est bien évident qu'en regard de l'inflation galopante, les investisseurs ne pourront plus se contenter de bons du Trésor à 90 jours qui comportent un rendement de 0,32 %.

## PRUDENCE : LA VOLATILITÉ SERA TOUJOURS AUSSI PRÉSENTE

Les premières années de la reprise pourraient être enthousiasmantes et représenter la meilleure période des trente dernières années pour l'investissement en bourse. Gonflés par l'inflation, les bénéfices des entreprises pourraient bondir et leur croissance entraînerait une révision à la hausse des ratios financiers. Le manque de diversification pourrait conduire à une performance divergente des indices boursiers ou des objectifs de stabilité du portefeuille. À titre d'exemple, le dollar canadien a perdu plus de 22 % en 2008. La présence de titres américains aurait pu alléger la baisse de valeur d'un portefeuille. À l'inverse, le dollar canadien s'est apprécié de plus de 11 % de puis le début de l'année, une trop forte proportion en titres étrangers aurait privé le portefeuille de la performance stellaire du marché canadien.

Deux éléments prépondérants, lesquels feront sentir leur impact pendant plusieurs années encore, peuvent expliquer cette volatilité exacerbée. Premièrement, le prix du pétrole brut : en passant de 145 \$ US le baril

à la fin de juin 2008 à 40 \$ US le baril en fin d'année, celui-ci a fait fondre littéralement le surplus commercial du Canada et le compte courant est même devenu négatif pour la première fois en 10 ans. Par contre, sa remontée récente et la hausse des prix des matières premières ont de nouveau propulsé le dollar canadien vers la zone des 0,92 \$ US. On doit donc comprendre que non seulement le prix du pétrole peut être très volatile, mais la devise canadienne également. L'automne prochain, le prix du pétrole sera encore soumis à des pressions à la baisse car les inventaires sont toujours très élevés et la reprise ne sera pas assez bien entamée. Le prix du pétrole pourrait fléchir de nouveau et le dollar canadien également. Ce sera une occasion pour refaire le plein de titres pétroliers canadiens. Deuxièmement, au printemps prochain, le dollar américain sera de plus en plus soumis aux pressions de l'endettement et du financement : il risque de fléchir face à toutes les autres devises plus solides. Le dollar canadien peut s'apprécier malgré les conditions économiques internes.

Les investisseurs canadiens auront connu au cours des deux dernières années les meilleures performances des marchés boursiers occidentaux, tout en gérant sur la corde raide. Comment préparer son avenir, sa retraite?

Surtout ne pas thésauriser, conserver sa résidence, et la secondaire aussi, elles vaudront de l'or dans quelques années. *Il faut aussi constituer attentivement, progressivement et prudemment son portefeuille d'actions de bonnes sociétés qui vont profiter de l'inflation et qui vont payer de bons dividendes.*

Vous enviez les Américains! Dans un tel contexte, les Canadiens devraient s'enrichir plus rapidement qu'eux. Ils devront bientôt payer, par l'intermédiaire de la fiscalité individuelle, les mêmes services dont nous bénéficions déjà. De plus, ils n'auront même pas le loisir d'abaisser les impôts sur le revenu des corporations pour demeurer compétitifs, c'est le dollar qui le fera! ■

*« Les investisseurs canadiens auront connu, au cours des deux dernières années, les meilleures performances des marchés boursiers occidentaux, tout en gérant sur la corde raide. »*

## JARISLOWSKY FRASER LIMITÉE

CONSEILLERS EN PLACEMENTS

**Denis Durand**, associé principal

1010 Sherbrooke Ouest  
Montréal, Québec  
H3A 2R7

Tél. : **514-842-2727**  
Télé. : **514-842-1882**  
**ddurand@jfl.ca**



# LE DOMAINE ST-JACQUES UN MUST !

PAR JEAN-YVES THÉBERGE

**M**ême s'il existe encore bien des préjugés sur les vins québécois, force est de constater que la production ne cesse de s'améliorer surtout pour les vins blancs. On le dit souvent, mais les rosés ne sont pas en reste, et même les vins rouges. De nouveaux vignobles ouvrent leurs portes chaque année et de nouveaux vigneron proposent des produits originaux qu'il faut aller découvrir. Mais, pour les

apprécier à leur juste valeur, il faut prendre le temps de les goûter!

J'étais récemment de passage au Domaine St-Jacques, situé à Saint-Jacques-le-Mineur, un vignoble tout récent mais qui compte déjà parmi les meilleurs producteurs québécois. Les premières plantations datent de 1999, mais c'est à l'arrivée d'Yvan Quirion et Nicole du



Raisins vandal cliche

Temple, qui ont racheté le domaine en 2005, que la production de qualité s'est mise en place. Tous les deux passionnés de vin, ils ont fait appel à Luc Rolland pour mener à bien et les installations et la vinification; c'est une réussite.

Sur un sol de limon argilo sablonneux, on y cultive pour le moment des cépages hybrides que l'on ne cueille qu'à maturité; il semble que cette région soit très propice à une bonne maturation des raisins à la fin de l'été.

Parmi les quelques vins disponibles, il y a d'abord, le **Blanc de St-Jacques 2007 (13,95 \$)** qui est produit avec les cépages vidal et vandal cliche. Un nez agréable de fruits frais (poires et agrumes), de miel, avec une note de noix. Frais, net et presque sec, il a du goût et du gras. Un vin bien équilibré et rafraîchissant.

Le **Rosé 2007 (13,95 \$)**, d'une teinte qui rappelle le claret (le nom que donnaient autrefois les Anglais au rouge clair de Bordeaux), a un nez de fruits frais bien mûrs, avec une pointe minérale. Tout aussi frais en bouche, il est équilibré avec une belle matière et sans aucune rusticité. Sa structure en fait un vrai rosé de repas.

Ce sont les vins rouges qui m'ont le plus étonné. Le **Rouge de St-Jacques 2007 (14,95 \$)**, fait de maréchal foch, de sainte-croix et de lucy kulhmann, sent la cerise, la prune, la mûre et le cassis. D'une belle structure et bien équilibré, il a des tanins fins. Un vin bien fait qui offre des notes balsamiques et qui laisse un goût de noyau de cerise en rétro olfaction.



**Balsavour**®  
CANADA INC.



## Les Olives Balsavour ont changé d'image !

Avec ses 23 nouveaux emballages, les olives Balsavour sont toujours aussi savoureuses !

**Les quatre catégories de saveurs des olives Balsavour !**

### DÉGUSTATION :

Idéales pour décorer vos salades ou pour garnir les hors-d'œuvres.

### CLASSIQUE :

Voluptueuses et juteuses avec une saveur prononcée.

### MARMITON :

Parfaites pour les pizzas, les salades, les gâteaux salés et les plats cuisinés.

### APÉRITIF :

Succulentes avec les salades, les apéritifs et cocktails et les préparations froides.

**Les olives Balsavour !  
Une valeur ajoutée !**

**ProLimer**  
SOLUTIONS DE LA MER • 100% ANTI-OXYDANT

**QUAY** NO 5

4475 Rue Garand, Ville Saint-Laurent,  
Québec, Canada H4R 2B3

Tél.: 514-737-2929 Téléc.: 514-737-5069

**www.balsavour.com**



Raisins sainte-croix

Un cran au-dessus, la **Sélection 2007 (16,95 \$)** est un vin assez complexe qui dégage des arômes de fruits bien mûrs, d'épices fines sur une trame minérale. Il a du corps, de la matière, du gras, de l'équilibre avec des tanins plutôt souples qui vont bientôt se fondre. Un des meilleurs vins rouges du Québec, sinon le meilleur !

Le Domaine St-Jacques produit aussi un vin de glace (29,95 \$/200 ml) à partir des cépages vidal et vandal cliché. La robe est dorée avec des reflets orangés. Au nez, il sent bon le miel, le zeste d'orange, la menthe et les épices fines. Très fruité en bouche, son acidité et son sucre sont en équilibre et bien mariés. On perçoit

*« Même s'il existe encore bien des préjugés sur les vins québécois, force est de constater que la production ne cesse de s'améliorer, surtout pour les vins blancs. On le dit souvent, mais les rosés ne sont pas en reste, et même les vins rouges. »*



dans la finale, qui est très longue, une pointe de muscade. C'est une très petite production; à peine 600 bouteilles, mais d'une belle qualité.

Étonnant et un peu déroutant, mais tout aussi réussi, le **Vin de glace rouge (39,95 \$/200 ml)**, qui est composé de Lucy Kulhmann et de Maréchal Foch. Il offre un nez sucré de figue et en bouche, il est plus doux que le blanc. Il rappelle un peu le porto, mais avec moins d'alcool. Ce vin, pour le moins original, a de l'élégance.

Tous ces vins ne sont disponibles qu'à la propriété et les visites sont sur rendez-vous. ■

### Domaine St-Jacques :

615, boulevard Edouard VII,  
Saint-Jacques-le-Mineur  
(450) 346-1620  
info@domainest-jacques.com

### Pour s'y rendre :

Autoroute # 15 Sud, Sortie 29,  
direction Saint-Jacques-le-Mineur.

Dans le village, prendre la Montée  
St-Jacques et tourner à droite au  
boulevard Edouard VII en  
direction de Napierville.

# LA HOLLANDE :

## VOYAGE AU PAYS DE LA TULIPE

Par : Marie-Claude Roy  
Photos : Anik Messier

LA HOLLANDE, PAYS CONNU POUR SES TULIPES, SES MOULINS, SA CULTURE, SON ART ET SON ARCHITECTURE, REGORGE DE MERVEILLES À DÉCOUVRIR. SES FASCINANTES VILLES ANCIENNES, SA BELLE CAMPAGNE ET SES RICHES TRADITIONS SAURONT VOUS COMBLER. SITUÉE AU CENTRE DE L'EUROPE, LA HOLLANDE EST UN PAYS PITTORESQUE OÙ BIEN DES GENS PARLENT ANGLAIS.



*« La tulipe devint le symbole de la richesse et la Hollande en fit sa fleur nationale »*



**L**a Hollande est le nom de deux provinces des Pays-Bas, soit la Hollande-Septentrionale et la Hollande-Méridionale créées en 1840. Le nom Hollande est souvent utilisé pour désigner les Pays-Bas. Le nom *Holland* vient de *holt land* signifiant « terre boisée ».

### LA TULIPE : SYMBOLE DE RICHESSE

Probablement originaire d'Anatolie, la tulipe était déjà à l'honneur du temps de Soliman le Magnifique (1520-1566). Chaque année, au printemps, une somptueuse fête était organisée dans les jardins du palais en l'honneur de la tulipe, fleur préférée du sultan. Le mot tulipe vient du turc *Tülbend* et du persan *Thouliban* qui signifient turban, allusion faite au turban que portaient les Turcs. Avec le temps, la tulipe est devenue un symbole de richesse. Un bulbe valait parfois le prix d'une maison à Amsterdam ou la dot d'une jeune fille. La tulipe fit et défit des fortunes. En 1637, le gouvernement intervint par une loi pour interdire ces transactions. Les prix se stabilisèrent et les Hollandais se mirent à produire des tulipes de façon massive. La tulipe devint le symbole de la richesse et la Hollande en fit sa fleur nationale. À présent, on recense près de 5 000 cultivars commercialisés et les Pays-Bas exportent à eux seuls plusieurs centaines de millions de tulipes chaque année.

### KEUKENHOF : SEPT MILLIONS DE BULBES!

Jusqu'au 21 mai 2009, le plus beau parc printanier au monde sera à l'honneur. Sept millions de bulbes à fleurs fleuriront dans le parc Keukenhof d'une superficie de 32 hectares. Les amoureux de la nature pourront admirer également des jardins anglais, visiter des expositions et des boutiques, assister à des concerts et déguster de bons plats

dans des restaurants. Les enfants pourront se divertir sur le parcours du champion, dans un labyrinthe, dans le pré aux animaux et sur une belle aire de jeux.

### LES GRANDES VILLES

En 2009 et 2010, les quatre grandes villes de Hollande sont sous le signe de l'art et de la culture à l'occasion de l'événement *Holland Art Cities*. Une dizaine de grands musées à Amsterdam, Rotterdam, La Haye et Utrecht unissent leurs forces pour présenter des expositions de valeur sur le plan artistique et de l'histoire de l'art. En plus de ces expositions, les quatre grandes villes ont beaucoup à offrir dans le domaine de la culture, de l'architecture, des boutiques et des sorties.

### AMSTERDAM, VILLE DES DIAMANTS

Depuis plus de 400 ans, la capitale Amsterdam est la « ville des diamants ». On raconte qu'une visite à Amsterdam ne serait pas complète sans un passage chez un diamantaire. Les diamantaires vous accueillent sept jours sur sept. Des guides multilingues vous guideront à travers le monde des diamants, des bijoux et des montres. Chez Gassan Diamonds, par exemple, vous découvrirez la taille et le polissage des diamants. Vous aurez un aperçu des procédés de fabrication d'un diamant sous toutes ses facettes. Dans le cadre des 400 ans d'*Amsterdam ville des diamants*, des employés de Gassan Diamonds se feront un plaisir de vous guider à travers l'histoire du monde des diamants. Au cours de cette visite, vous apprendrez comment sont fabriqués les diamants, depuis la pierre brute jusqu'aux brillants les plus éblouissants, en plus de la qualité et la valeur de ces pierres précieuses.

D'autre part, la ville d'Amsterdam possède le centre historique le plus vaste et le mieux préservé

## À SAVOIR

Capitale : Amsterdam

Superficie : 41 865 kilomètres carrés

Population : 16 211 000

Langues : anglais, néerlandais

Monnaie : l'euro

Climat : Le temps change très vite : alternance de vents forts, de soleil et de courtes périodes de pluie. Le printemps est la saison idéale pour visiter. Avril et mai sont les mois de l'année où il pleut le moins. Toute la Hollande est en fleurs. Il fait suffisamment chaud, surtout fin mai, pour entreprendre de superbes balades à bicyclette.

d'Europe. C'est une ville séduisante avec ses maisons du 17<sup>e</sup> siècle, ses canaux et ses musées, où des maîtres comme Van Gogh et Rembrandt sont exposés en permanence.

Côté musique, le Concertgebouw héberge deux orchestres symphoniques : l'Orchestre Royal du Concertgebouw, célèbre dans le monde entier, et l'Orchestre Philharmonique Néerlandais. Il y a un peu plus d'un siècle, la construction du Concertgebouw constituait le plus important événement de la vie musicale hollandaise. Située au cœur d'un quartier élégant d'Amsterdam, ce lieu bénéficie d'une des meilleures acoustiques au monde. À ses débuts, Stravinsky, Ravel et Rachmaninov sont venus à Amsterdam pour tester la réputation de la nouvelle salle de concert.

À Amsterdam, on retrouve de nombreuses terrasses et de sympathiques petits cafés. Toutes les cuisines du monde y sont présentées. Les relations entre l'Indonésie et les Pays-Bas ont laissé une marque indéniable dans les traditions culinaires du pays. Le plat le plus réputé est le rijsttafel. Il se compose de riz et d'un nombre impressionnant de petits plats, soit environ une quinzaine, contenant viandes, légumes variés ainsi que diverses sauces pimentées et parfumées.



Au nord d'Amsterdam, les villes, villages et ports datant de l'Âge d'Or se succèdent. Volendam, célèbre pour ses costumes traditionnels, est un petit village de pêcheurs pittoresques. Non loin de là, la presqu'île de Marken est connue pour ses maisons de bois peintes de noir ou de vert ainsi que pour son charmant petit port. Autres villages typiques, moins connus, mais aussi charmants : Monnickendam, Broek, Waterland, De Rijk et



# 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**





## LES MOULINS

Une grande partie de la Hollande se trouve au dessous du niveau de la mer, ce qui explique le nombre de canaux et de digues. Elle est protégée de la mer du Nord par un cordon de dunes. Au siècle dernier, 9 000 moulins empêchaient les polders d'être envahis par les eaux. Les moulins servaient également pour moudre le grain, presser l'huile et couper le bois. Peu à peu, les moulins ont été remplacés par des machines. Aujourd'hui, on peut encore voir de ces anciens moulins disséminés un peu partout dans le pays.



Graft. Il y a également Zaanse Schans, un vieux village reconstitué au bord d'un canal où battent les ailes de quatre moulins datant des 17<sup>e</sup> et 18<sup>e</sup> siècles.

### ROTTERDAM, VILLE MODERNE

Rotterdam est l'une des rares villes entièrement modernes de la Hollande. D'un point de vue touristique, ce géant industriel et commercial est demeuré en retrait comparé à Amsterdam. Mais cela n'a pas empêché Rotterdam de se développer de manière très innovatrice. On y compte plusieurs festivals, attractions, musées et autres lieux sympathiques où l'on peut déguster un bon repas. Rotterdam est une ville branchée qui vit au fil de l'eau. En effet, Rotterdam est l'un des plus grands ports au monde. Une excursion en bateau s'impose. Vous pourrez voir de près les chantiers navals, les docks, les grands navires et avoir une idée du commerce international qui transite par la Meuse. Une promenade en bateau vous permettra également d'admirer le meilleur de l'architecture contemporaine de la ville.

### LA HAYE, VILLE ROYALE

Depuis 1248, La Haye est la ville royale des Pays-Bas. Elle compte plus de 30 musées dont les collections sont aussi riches que diverses. Il y a le Mauritshuis avec les chefs-d'œuvre de Vermeer et le Gemeente museum avec sa collection de Mondrian. Le casino, la promenade et la jetée sont des lieux de rendez-vous en toutes saisons.

### ULTRECHT, LA PASSION POUR LE PASSÉ

Utrecht est une ville particulière avec son centre-ville qui se veut très ancien. On y retrouve de nombreuses terrasses sur les quais. Utrecht dispose également d'une multitude de petits cafés, de restaurants, de musées, de magasins et d'espaces verts. Par temps clair, du haut des 112 mètres du Dom, vous pourrez apercevoir les cloches. Il s'agit en fait de 13 cloches du plus grand carillon



# Nouveau décor, nouvelle ambiance

## CHEZ LÉVÊQUE

Par Marie-Claude Roy

Le restaurant Chez Lévêque a récemment changé de décor qui se veut plus lumineux et très confortable. Véritable brasserie française, c'est l'endroit tout désigné pour déguster un excellent repas, prendre un verre et discuter entre amis.

Bien que Chez Lévêque existe depuis 1993, le propriétaire Pierre Lévêque, cuisinier français de formation, a fait l'acquisition de ce resto bien avant, soit en 1972. L'établissement portait alors le nom de La Lucarne. Avec les années, le décor a changé plus d'une fois dont celui du genre auberge française. À présent, la cuisine se veut dans l'esprit des brasseries françaises où l'on peut manger à toute heure du jour ou du soir. Durant l'été, il y a une terrasse extérieure avec un grand auvent rouge comme on en voit à Paris.

« C'est une cuisine sans prétention, affirme Patricia, conjointe de Pierre Lévêque. On ne se veut pas un restaurant gastronomique ni un petit restaurant. C'est un peu entre les deux. Il s'agit d'un resto convivial où les gens peuvent venir manger n'importe quand. C'est ouvert dès 10h30 le matin jusqu'à minuit. »

En plus d'un nouveau décor, on retrouve chez Lévêque de nouveaux menus. Comme toujours, l'atmosphère est conviviale et les repas sont absolument délicieux. De plus, les cuisiniers ont su garder les grands classiques comme la soupe à l'oignon et tous les abats, foie, cervelle, ris de veau, le boudin fait maison ainsi que le saumon fumé. C'est d'ailleurs ce qui fait la particularité de cette brasserie française. En plus des nouveautés qui émerveillent les clients, on y retrouve des classiques qui sont tout de même rares à Montréal.

« Au fil du temps, les cuisiniers ont su garder l'essence même du restaurant Chez Lévêque, ajoute Patricia. Il faut garder l'âme du restau-

### SERVICE DE TRAITEUR

Pour vos réceptions, cocktails, parties de bureau, peu importe l'occasion et le nombre de personnes, Chez Lévêque vous propose son service de traiteur. Vous n'avez qu'à communiquer avec le resto et le personnel se fera un plaisir de vous conseiller parmi de nombreux plats ou canapés préparés selon vos goûts. Il y a également de petits plats cuisinés comme le saumon fumé, les sauces, etc., à emporter dans le confort de votre foyer. Une liste est disponible.

rant. Je dirais aussi que le plus beau côté de la restauration, c'est que l'on rencontre toutes sortes de personnes, que ce soit des artistes, des gens d'affaires, des sportifs. C'est très enrichissant. Avec les années, nous avons développé plusieurs amitiés avec notre clientèle. On prend le temps de s'asseoir avec les gens, de prendre un verre et de bavarder. tre autour d'une table avec des gens et discuter avec eux, ce sont des beaux moments de la vie. »

Pour en savoir plus sur les menus ou encore pour réserver, n'hésitez pas à consulter le site Internet du restaurant au

[www.chezleveque.ca](http://www.chezleveque.ca)

### CHEZ LÉVÊQUE

Ouvert de 10h30 à minuit.

1030, rue Laurier ouest, Outremont, (Québec)  
**(514) 279-7355**



### FAIM DE SOIRÉE

Au choix : une entrée et un plat ou un plat et un dessert

Soupe à l'oignon gratinée.

Filet de hareng fumé, pommes tièdes à l'huile.

Coupelle d'escargots à la Chablisienne.

Saumon fumé maison, bagel, crème sûre

et petite salade de pommes vertes.

Céleri rémoulade. Terrine de faisán en croûte, confiture d'oignons.

Assiette de cochonailles, œuf dur mayonnaise.

\*\*\*

Rouelle de boudin noir et blanc aux deux pommes, fruit et terre.

Cervelle de veau poêlée au beurre fin, gingembre et citron confit.

Foie de veau persillade, vinaigre de framboise, meunière ou provençale.

Rognons de veau saisis au vin rouge, compotée d'échalotes

aux raisins de Corinthe et gratin Dauphinois.

Viande du jour. Entrecôte Angus (8 onces) grillée, sauce béarnaise

et julienne de pommes de terre frites.

Pasta aux fruits de mer.

Poisson du jour.

Le filet de doré poêlé amandine et son beurre au vinaigre de vin.

Le dos de saumon légèrement fumé, semi-cuit, et velouté de whisky.

\*\*\*

Choix de desserts à la carte

**CHEZ LÉVÊQUE** 

JUSQU'À MINUIT • 1030, rue Laurier Ouest

[www.chezleveque.ca](http://www.chezleveque.ca)



d'Europe qui retentissent dans le plus haut clocher du pays. Utrecht était déjà une ville à l'époque des Romains. On y trouve aussi le plus ancien évêché des Pays-Bas.

### GOUDA : LA VILLE DU FROMAGE

Au cours des siècles, le fromage Gouda a conquis le monde entier. Tout a commencé dès le début du Moyen-âge. Les fromages étaient fabriqués de façon artisanale dans les fermes des environs. La situation géographique de Gouda y était favorable et la ville bénéficiait d'une liaison fluviale idéale avec les villes situées à proximité et avec la ville portuaire de Rotterdam. Le marché aux fromages avait lieu chaque semaine autour de l'hôtel de ville de Gouda. En 1667, Gouda obtint le droit de lever une taxe sur ce commerce lucratif. En 1668 fut construit De Waag (la balance) en face de l'hôtel de ville. Les fromages apportés y étaient pesés pour le calcul de la taxe. Avec le temps, le fromage Gouda a pris de l'importance en tant que produit commercial. Rapidement, diverses coopératives et commerces se sont établis dans la ville de Gouda et ses environs. De nos jours, le fromage Gouda est fabriqué dans le monde entier d'après sa recette originale. Cependant, pour trouver et goûter un véritable Gouda fermier, vous devez vous rendre dans la région de Gouda, dans les villes de Stolwijk, Haastrecht et celles du polder de Krimpenerwaard.



### LES SABOTS

Conçu à l'origine par des bûcherons, le sabot est une particularité française qui fut exportée en Hollande, dans les régions frontalières. Les Hollandais portaient des sabots de bois car les terrains étaient marécageux. De nos jours, on voit encore beaucoup de paysans chaussés de sabots peints en rouge ou en jaune. Il en existe de toutes les formes et de toutes les couleurs. Voilà une bonne idée cadeau!



### LA HOLLANDE À VÉLO

S'il y a un pays où le vélo est roi, c'est bien les Pays-Bas. On y compte presque autant de vélos que d'habitants (plus de 16 millions) et plus de 15 000 kilomètres de pistes cyclables. La signalisation est facile à comprendre et on peut louer des vélos dans une centaine de gares aux Pays-Bas. Chaque région a d'ailleurs ses itinéraires touristiques. Le vélo est une manière de vivre en Hollande car c'est avant tout un moyen de transport pour se rendre au boulot, à l'école ou pour faire ses courses. Évidemment, le vélo est très populaire pour les loisirs. Ce plat pays qu'est la Hollande est entièrement organisé en fonction des cyclistes. ■



Sources :  
 The Official site of Holland  
[www.holland.com](http://www.holland.com)  
[www.visiteurope.com](http://www.visiteurope.com)  
[www.boutsdumonde.com](http://www.boutsdumonde.com)  
[www.lonelyplanet.fr](http://www.lonelyplanet.fr)  
[www.routard.com](http://www.routard.com)  
[www.euro-info-tourisme.com](http://www.euro-info-tourisme.com)  
[www.goudakaas](http://www.goudakaas)



## Résumé des renseignements posologiques



## Critères de sélection des patients

CLASSE THÉRAPEUTIQUE : Antinéoplasique

### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ELOXATIN® (oxaliplatine pour injection), en association avec le 5-fluorouracile (5-FU) et la leucovorine (LV) en perfusion, est indiqué dans le :

- Traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III (stade C selon la classification de Duke) après résection complète de la tumeur primitive. L'homologation de cette indication repose sur des données ayant démontré une amélioration de la survie sans maladie. Les résultats sur la survie à 6 ans démontrent une amélioration quantitative de la survie globale.
- Traitement du cancer colorectal métastatique.

### CONTRE-INDICATIONS

L'emploi d'ELOXATIN® est contre-indiqué :

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

### POPULATIONS PARTICULIÈRES

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Parmi les patients n'ayant pas reçu de traitement préalable du cancer colorectal métastatique et ayant été traités par ELOXATIN® en association avec le 5-FU/LV, la fatigue, la déshydratation, la diarrhée, la leucopénie et la syncope ont été plus fréquentes chez ceux qui étaient âgés de 65 ans et plus (99 patients sur 279) que chez ceux qui avaient moins de 65 ans, quoique la différence n'ait pas été statistiquement significative. Les doses initiales ont été les mêmes dans les 2 groupes d'âge. Lors de l'essai ayant porté sur le traitement adjuvant du cancer du côlon, la fréquence de diarrhée et de granulocytopenie de grades 3 et 4 a été plus élevée chez les patients de 65 ans et plus ayant reçu cette association médicamenteuse (393 patients sur 1108) que chez les patients plus jeunes, bien que la différence n'ait pas été statistiquement significative ici non plus. En outre, les résultats obtenus au cours de cet essai quant aux bienfaits d'ELOXATIN® sur la survie sans maladie (SSM) des patients âgés de 65 ans et plus ne se sont pas révélés concluants (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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

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

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

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

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

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

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

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



## Renseignements relatifs à l'innocuité

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

#### Importantes mises en garde et précautions

- **ELOXATIN® doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'emploi des agents chimiothérapeutiques contre le cancer.**
- **Réactions anaphylactiques** — Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Système cardiovasculaire.
- **Hépatotoxicité** — Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique.
- **Dépression médullaire — Neutropénie et thrombopénie** — Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin.
- **Neuropathie — Troubles sensoriels et moteurs** — Voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit, Système nerveux.
- **Appareil respiratoire — Des cas de pneumopathie interstitielle (parfois mortelle)** ont été signalés lors de l'emploi d'ELOXATIN® — Voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit, Appareil respiratoire.

**Carcinogénèse et mutagénèse :** ELOXATIN® s'est révélé mutagène et clastogène lors d'épreuves *in vitro* et *in vivo* sur des cellules mammaliennes. Le potentiel tératogène d'ELOXATIN® s'est manifesté par la mort embryonnaire, la diminution du poids du fœtus et un retard de l'ossification chez des rats traités par des doses allant jusqu'à 12 mg/m<sup>2</sup>/jour. Cette dose quotidienne représente environ 1/6 de la dose recommandée chez l'être humain. Des composés apparentés possédant un mode d'action et une génotoxicité semblables ont été décrits comme étant tératogènes. L'emploi d'ELOXATIN® peut accroître le risque d'anomalies génétiques ou de malformations du fœtus.

Aucune étude n'a été menée pour déterminer le pouvoir carcinogène d'ELOXATIN®. Toutefois, comme les effets génotoxiques d'ELOXATIN® ont été démontrés, il faut le considérer comme un agent carcinogène chez l'être humain et soupeser les risques par rapport aux bienfaits éventuels lorsqu'il est administré en traitement adjuvant.

**Système cardiovasculaire :** Aucune étude clinique n'a été menée pour déterminer l'innocuité cardiaque, et les données issues des études précliniques sont limitées. Aucune épreuve standard n'a été réalisée sur l'HERG (*human ether-a-go-go-related gene*) ni sur des fibres de Purkinje. La toxicité cardiaque a été observée chez le chien (voir la section TOXICOLOGIE dans la monographie complète). Par ailleurs, aucune étude clinique formelle n'a porté sur l'effet d'ELOXATIN® sur l'intervalle QT. On n'a pas non plus évalué formellement l'effet du médicament en association avec des antiémétiques antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> (administrés en traitement préalable lors des essais cliniques) sur l'intervalle QTc. Advenant des réactions d'hypersensibilité de grade 3 ou 4 accompagnées d'une instabilité hémodynamique (par ex., bradycardie, tachycardie, hypotension, hypertension), on doit surveiller le patient à l'aide d'ECG.

**Appareil digestif :** La toxicité gastro-intestinale, qui se manifeste par des nausées et des vomissements, justifie l'administration d'un traitement antiémétique préventif ou curatif (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). Des troubles tels une déshydratation, un iléus, une occlusion intestinale, une hypokaliémie, une acidose métabolique, et même une altération de la fonction rénale peuvent être provoqués par des vomissements ou une diarrhée graves, notamment lorsque ELOXATIN® est administré en concomitance avec du 5-FU. De rares cas de colite, y compris une diarrhée attribuable à *Clostridium difficile*, se sont produits (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit). Les patients doivent être bien informés de la survenue éventuelle de diarrhée ou de vomissements après l'administration d'un traitement associant ELOXATIN® et le 5-FU afin qu'ils puissent, le cas échéant, communiquer rapidement avec leur médecin traitant et recevoir les soins appropriés (voir la sous-section Surveillance et épreuves de laboratoire).

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

**Fonction hépatique/biliaire/pancréatique :** Tous les patients recevant ELOXATIN® doivent subir régulièrement une épreuve de la fonction hépatique. Des cas d'hépatotoxicité ont été rapportés dans les

études cliniques associant ELOXATIN® et le 5-FU/LV (voir la section RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES SUR LE PRODUIT, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, ainsi que les Tableaux 4, 6 et 9 portant sur les effets indésirables d'ordre hépatique). En cas d'anomalies fonctionnelles hépatiques ou d'une hypertension portale qui ne résultent manifestement pas de la présence de métastases hépatiques, on doit envisager la possibilité de troubles vasculaires hépatiques et procéder à des examens, s'il y a lieu. Des données probantes indiquent qu'ELOXATIN® peut déclencher un syndrome d'obstruction sinusoidale du foie, appelé également maladie veino-occlusive du foie, la biopsie hépatique révélant des manifestations telles la péliose, l'hyperplasie régénérative nodulaire et la fibrose péri-sinusoidale. La littérature médicale fait état d'un cas d'insuffisance hépatique mortelle survenue par suite de la résection de métastases du foie chez un patient qui avait reçu ELOXATIN® avant l'intervention chirurgicale (voir les références suivantes dans la monographie complète : Rubbia-Brandt, 2004; Vauthey, 2006; Hewes, 2007; Tisman, 2004 et Schouten van der Velden, 2006). De très rares cas d'insuffisance hépatique et d'hépatite, de même que de rares cas de pancréatite, ont été signalés après la commercialisation du produit (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit).

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

**Système nerveux :** L'emploi d'ELOXATIN® est associé à l'apparition de 2 types de neuropathie sensorielle décrits ci-après.

**(1) Une neuropathie périphérique sensorielle aiguë, réversible survenant à la fin de la perfusion de 2 heures d'ELOXATIN® ou au cours des 2 jours qui suivent, qui disparaît généralement entre les cycles, mais réapparaît fréquemment lors des cycles ultérieurs (signalée chez 85 à 95 % des patients).** Les symptômes neurosensoriels peuvent être déclenchés ou aggravés par une exposition à de basses températures ou par le contact avec un objet froid. Ils se manifestent habituellement par une paresthésie, une dysesthésie ou une hypoesthésie transitoire dans les mains, les pieds, la région péri-buccale ou la gorge. D'autres symptômes ont été observés occasionnellement : sensation anormale à la langue, dysarthrie, douleur oculaire et serrement dans la gorge ou la poitrine. On a également signalé la présence de symptômes moteurs aigus, notamment un spasme massétérin, des spasmes musculaires, des contractions musculaires involontaires, un ptosis, une paralysie des cordes vocales et un dysfonctionnement des nerfs crâniens. Une neuropathie aiguë (tous grades confondus) est survenue chez 58 % des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique recevant ELOXATIN® en association avec le 5-FU/LV, mais elle a atteint le grade 3 ou 4 chez seulement 4 % d'entre eux. On a observé une neurotoxicité aiguë chez environ 1/3 des patients, tous cycles confondus.

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

**(2) Une neuropathie périphérique sensorielle persistante se caractérisant par une paresthésie, une dysesthésie ou une hypoesthésie et pouvant comprendre une altération de la proprioception, d'ou des difficultés à vaquer aux activités quotidiennes, notamment celles qui demandent des gestes fins, comme écrire ou boutonner ses vêtements, de même qu'une difficulté à marcher.**

La fréquence de neuropathie périphérique sensorielle a été de 92 % (tous grades confondus) et de 13 % (grade 3) chez les patients qui recevaient ELOXATIN® en traitement adjuvant. On note que l'apparition de la neuropathie de grade 3 survenait en moyenne au 9<sup>e</sup> cycle de traitement. Lors du suivi réalisé 28 jours après le dernier cycle, 60 % des patients souffraient d'une neuropathie, tous grades confondus (grade 1 — 40 %; grade 2 — 16 %; grade 3 — 5 %), cette proportion ayant diminué à 21 % après 18 mois (grade 1 — 17 %; grade 2 — 3 %; grade 3 — 1 %). Au moment du suivi à 48 mois, les taux de neuropathie s'établissaient comme suit : grade 0 — 62 %; grade 1 — 9 %; grade 2 — 2 %; grade 3 — 0,5 %; non évaluable — 26,5 %. Ces résultats évoquent la possibilité d'un rétablissement partiel ou complet de la neuropathie sensorielle au fil du temps après l'arrêt du traitement. Dans certains cas, toutefois, une aggravation des symptômes a été observée plusieurs années après la fin du traitement adjuvant. On doit tenir compte du fait que les répercussions à long terme de la neuropathie sont difficiles à évaluer et soupeser minutieusement les risques et les bienfaits du traitement par ELOXATIN®.

Chez les patients n'ayant reçu aucun traitement préalable du cancer colorectal métastatique, la fréquence de neuropathie observée a été de 82 % (tous grades confondus) et de 19 % (grades 3 et 4), tandis que chez les patients ayant reçu un traitement préalable, elle a été de 79 % (tous grades confondus) et de 11 % (grades 3 et 4). La probabilité de survenue d'une neuropathie périphérique sensorielle dépend de la dose cumulative d'oxaliplatine administrée. Ces symptômes peuvent s'atténuer suivant l'arrêt du traitement par ELOXATIN® chez certains patients.

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

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

La neurotoxicité périphérique sensorielle attribuable à ELOXATIN® doit faire l'objet d'une surveillance étroite, notamment lorsque ce produit est administré en concomitance avec d'autres médicaments associés à une toxicité neurologique particulière (voir l'encadré Importantes mises en garde et précautions, la section EFFETS INDÉSIRABLES et la sous-section Surveillance et épreuves de laboratoire ci-après). À l'heure actuelle, on ne connaît pas les facteurs de risque qui prédisposent davantage certains patients à la neuropathie. On a signalé dans la littérature médicale un cas d'encéphalopathie postérieure réversible chez un patient traité par l'oxaliplatine en association avec le 5-FU/LV, bien que le lien de causalité n'ait pu être établi avec certitude (voir la section Références dans la monographie complète : Skelton, 2007).

**Appareil respiratoire :** ELOXATIN® a été associé peu fréquemment à des cas de fibrose pulmonaire ou de pneumopathie interstitielle (< 1 % des patients ayant participé aux études). Lors de l'essai ayant porté sur le traitement adjuvant du cancer du côlon, la fréquence combinée de toux et de dyspnée observée dans le groupe recevant l'association ELOXATIN® et 5-FU/LV et celui recevant uniquement l'association 5-FU/LV en perfusion a été respectivement de 7 % et de 5 % (tous grades confondus) et de 0,8 % et de 0,1 % (grades 3 et 4). Chez les patients du groupe de l'association ELOXATIN® et 5-FU/LV et du groupe de l'association irinotécan et 5-FU/LV n'ayant pas reçu de traitement préalable du cancer colorectal métastatique, la fréquence combinée de la toux, de la dyspnée et de l'hypoxie a été respectivement de 43 % et de 32 % (tous grades confondus) et de 7 % et de 5 % (grades 3 et 4). Chez les patients du groupe de l'association ELOXATIN® et 5-FU/LV et du groupe de l'association 5-FU/LV ayant reçu un traitement préalable, la fréquence combinée de la toux, de la dyspnée et de l'hypoxie a été respectivement de 30 % et de 21 % (tous grades confondus) et de 5 % et de 2 % (grades 3 et 4). On a signalé un cas mortel de pneumonie éosinophile chez un patient ayant reçu ELOXATIN® en association avec d'autres agents anticancéreux dans le cadre d'une étude.

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

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

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

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

Chez les patients traités par ELOXATIN® utilisé en association avec d'autres agents anticancéreux, il faut surveiller la survenue de signes comme la diarrhée, des vomissements et une mucosite, car ils sont susceptibles de provoquer une déshydratation grave ou menaçant le pronostic vital. Le cas échéant, il faut interrompre le traitement par ELOXATIN® jusqu'à l'amélioration de l'état du patient ou la disparition de ces signes (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique). On doit procéder à un examen neurologique des patients avant le début de chaque cycle de traitement, puis de façon régulière par la suite. Voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, pour connaître la marche à suivre en cas de symptômes neurologiques.

## EFFETS INDÉSIRABLES

### Aperçu des effets indésirables du médicament

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

Lors des essais cliniques ayant porté sur le traitement adjuvant du cancer du côlon et sur le traitement du cancer colorectal métastatique, les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients traités par ELOXATIN® en association avec le 5-FU ont été les neuropathies périphériques sensorielles, la fatigue, la thrombopénie, l'anémie, la neutropénie, les nausées, les vomissements, la diarrhée, la stomatite et l'élevation des taux d'enzymes hépatiques et de phosphatases alcalines (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

**Troubles sanguins et troubles du système lymphatique :** Des cas d'anémie, de neutropénie et de thrombopénie ont été signalés lors de l'emploi concomitant d'ELOXATIN® et de 5-FU/LV en perfusion (voir la section RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES SUR LE PRODUIT, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

Chez les patients recevant un traitement adjuvant, la fréquence de neutropénie fébrile s'est établie à 0,1 % dans le groupe traité par le 5-FU/LV en perfusion et à 0,7 % dans celui traité par l'association ELOXATIN® et 5-FU/LV. La fréquence de neutropénie fébrile observée chez les patients n'ayant reçu aucun traitement préalable du cancer colorectal métastatique s'est établie à 15 % (3 % des cycles) dans le groupe traité par l'association irinotécan et 5-FU/LV et à 4 % (moins de 1 % des cycles), dans celui traité par l'association ELOXATIN® et 5-FU/LV. Par ailleurs, chez les patients ayant reçu un traitement préalable, le pourcentage de survenue d'une neutropénie fébrile a été de 1 % dans le groupe qui avait uniquement reçu le 5-FU/LV et de 5 % (moins de 1 % des cycles) dans celui qui avait reçu l'association ELOXATIN® et 5-FU/LV.

Chez les patients recevant un traitement adjuvant, la fréquence de thrombopénie (tous grades confondus) a été respectivement de 77 % et de 19 % dans le groupe traité par l'association ELOXATIN® et 5-FU/LV et dans celui traité uniquement par le 5-FU/LV, les manifestations de grades 3 et 4 comptant respectivement pour 1,7 % et 0,4 % de l'ensemble des cas. Les hémorragies ont également été plus fréquentes chez les patients recevant l'association ELOXATIN® et 5-FU/LV (hémorragies gastro-intestinales : 0,5 % ; hématomés : 0,3 % ; rectorragies : 1,3 %). La fréquence de thrombopénie observée chez les patients n'ayant reçu aucun traitement préalable du cancer colorectal métastatique a été plus élevée dans le groupe traité par l'association ELOXATIN® et 5-FU/LV que dans le groupe traité par l'association irinotécan et 5-FU/LV (tous grades confondus : 70 % vs 26 % ; grades 3 et 4 : 5 % vs 2 %). Toutefois, les hémorragies ont été peu fréquentes dans le groupe traité par l'association ELOXATIN® et 5-FU/LV et se sont manifestées sous les formes suivantes : épistaxis, rectorragie, méléna, saignements vaginaux, hématurie et hémoptysie. La fréquence de thrombopénie observée chez les patients ayant reçu un traitement préalable du cancer colorectal métastatique a été plus élevée dans le groupe traité par l'association ELOXATIN® et 5-FU/LV que dans le groupe traité uniquement par le 5-FU/LV (tous grades confondus : 67 % vs 21 % ; grades 3 et 4 : 6 % vs 0 %).

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

**Troubles gastro-intestinaux :** Des effets indésirables, tels une anorexie, des nausées, des vomissements, de la diarrhée, une stomatite, une mucosite et des douleurs abdominales ont été fréquemment rapportés chez les patients ayant reçu un traitement adjuvant du cancer du côlon et chez les patients traités pour un cancer colorectal métastatique, qu'ils aient reçu ou non un traitement préalable (voir la section RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES SUR LE PRODUIT, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

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

**Troubles généraux et touchant le point d'administration :** De la fièvre et des frissons (tremblements), attribuables à l'infection (avec ou sans neutropénie fébrile) ou, possiblement à un mécanisme immunologique, figurent parmi les effets indésirables rapportés chez certains patients ayant reçu un traitement adjuvant du cancer du côlon et chez les patients traités pour un cancer colorectal métastatique, qu'ils aient reçu ou non un traitement préalable (voir la section RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES SUR LE PRODUIT, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

**Point d'injection :** On a signalé la survenue de réactions au point d'injection, notamment une douleur, de la rougeur, de l'enflure et une thrombose localisées (voir la section RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES SUR LE PRODUIT, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit). La nécrose tissulaire lors de l'extravasation d'ELOXATIN® a été décrite dans la littérature (voir la section Références dans la monographie complète : De Lemos, 2005).

**Troubles du système immunitaire :** Des réactions allergiques, comme des éruptions cutanées (surtout de l'urticaire), une conjonctivite, une rhinite et des réactions anaphylactiques ont été observées (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS ET RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES SUR LE PRODUIT, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

**Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif :** Des dorsalgies ont été rapportées chez des patients ayant reçu un traitement par l'association ELOXATIN® et 5-FU/LV comme adjuvant et chez les patients préalablement traités pour un cancer colorectal métastatique. En présence de telles douleurs, on doit vérifier l'existence éventuelle d'une hémolyse (s'inscrivant dans un syndrome hémolytique et urémique), bien que ce trouble n'ait été que rarement signalé (voir la section RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES SUR LE PRODUIT, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

**Troubles du système nerveux :** L'emploi d'ELOXATIN® est fréquemment associé à l'apparition d'une neuropathie périphérique sensorielle aiguë ou chronique. Dans de très rares cas, on a signalé la présence de symptômes évoquant le syndrome de Guillain-Barré. Aucun lien causal n'a cependant été établi entre la survenue de ces manifestations et l'emploi d'ELOXATIN® (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit).

Chez les patients ayant reçu l'association ELOXATIN® et 5-FU/LV pour le traitement adjuvant du cancer du côlon, la fréquence de neuropathie périphérique sensorielle a été de 92 % (tous grades confondus) et de 13 % (grade 3). Une neuropathie a été signalée chez 82 % (tous grades confondus) et 19 % (grades 3 et 4) des patients traités pour un cancer colorectal métastatique sans traitement préalable. Le pourcentage de survenue d'une neuropathie s'est par ailleurs établi à 79 % (tous grades confondus) et à 11 % (grades 3 et 4) dans le groupe de patients préalablement traités.

## **Neuropathie périphérique sensorielle :**

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

**Dysesthésie, paresthésie des extrémités et neuropathie périphérique :** La toxicité limitant la dose d'ELOXATIN® est essentiellement neurologique. Elle se traduit par une neuropathie périphérique sensorielle caractérisée par une dysesthésie et/ou une paresthésie des extrémités, accompagnées ou non de crampes, souvent déclenchée par une exposition au froid (85 à 95 % des patients).

La durée de ces symptômes, généralement régressifs entre les cycles de traitement, s'accroît avec la répétition de ceux-ci. La survenue de douleurs et/ou d'une gêne fonctionnelle nécessite, selon la durée des symptômes, l'ajustement de la dose, voire l'arrêt du traitement (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS ET POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Cette gêne fonctionnelle, s'observant notamment par une difficulté à exécuter des gestes fins, est une conséquence possible de l'atteinte sensorielle. Le risque de survenue d'une gêne fonctionnelle pour une dose cumulée d'environ 800 mg/m<sup>2</sup> (soit 10 cycles) se chiffre à 15 % ou moins. Les signes et les symptômes neurologiques s'atténuent dans la majorité des cas à l'arrêt du traitement.

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

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

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

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

### **Réactions allergiques :**

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

### **Troubles sanguins et troubles du système lymphatique :**

*Rares (≥ 0,01 %, < 0,1 %) :* syndrome hémolytique et urémique

### **Fonction hépatique/biliaire :**

*Rares (≥ 0,01 %, < 0,1 %) :* pancréatite

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

### **Appareil digestif :**

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

*Fréquents (≥ 1 %, < 10 %) :* hémorragie gastro-intestinale

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

### **Troubles de l'ouïe et du système vestibulaire :**

*Rares (≥ 0,01 %, < 0,1 %) :* surdité

### **Système immunitaire :**

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

### **Métabolisme :**

Hypomagnésémie

### **Appareil locomoteur :**

*Très rares (< 0,01 %) :* rhabdomyolyse

### **Système nerveux :**

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

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

*Peu fréquents (≥ 0,1 %, < 1 %) :* convulsions

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

Très rares ( $< 0,01\%$ ) : On a signalé la présence de symptômes évoquant le syndrome de Guillain-Barré. Aucun lien causal n'a cependant été établi entre la survenue de ces manifestations et l'emploi d'ELOXATIN®.

Très rares ( $< 0,01\%$ ) : On a signalé dans la littérature médicale un cas d'encéphalopathie postérieure réversible chez 1 patient traité par l'oxaliplatine en association avec le 5-FU/LV, bien que le lien de causalité n'ait pu être établi avec certitude.

#### Fonction rénale :

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

#### Anomalies érythrocytaires :

Rares ( $\geq 0,01\%$ ,  $< 0,1\%$ ) : hémolyse

#### Appareil respiratoire :

Rares ( $\geq 0,01\%$ ,  $< 0,1\%$ ) : pneumopathie interstitielle aiguë (parfois mortelle), fibrose pulmonaire (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

#### Peau :

Très fréquents ( $\geq 10\%$ ) : réaction au point d'injection, notamment une douleur, de la rougeur, de l'enflure et une thrombose

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

#### Système vasculaire :

Fréquents ( $\geq 1\%$ ,  $< 10\%$ ) : accidents thromboemboliques

Rares ( $\geq 0,01\%$ ,  $< 0,1\%$ ) : hypertension

#### Yeux et fonction visuelle :

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

Quelques cas de neuropathie optique ischémique ont été signalés. Aucun lien causal n'a cependant été établi.

### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

**Aperçu :** Aucune étude particulière n'a été menée pour évaluer une éventuelle interaction entre ELOXATIN® et les isoenzymes du cytochrome P450. Des études *in vitro* ont permis de démontrer qu'ELOXATIN® n'est pas métabolisé par les isoenzymes du cytochrome P450 et n'inhibe pas l'activité de celles-ci chez l'être humain. Aucune interaction n'est donc à prévoir entre ELOXATIN® et les médicaments métabolisés par ce système. Bien que cette hypothèse n'ait fait l'objet d'aucune étude formelle, on pense que la clairance des dérivés de la platine, principalement éliminés dans l'urine, pourrait être ralentie par l'administration concomitante de composés potentiellement néphrotoxiques (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE dans la monographie complète).

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

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

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

**Interactions médicament-aliment :** Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

**Interactions médicament-herbe médicinale :** Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

**Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire :** Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux essais de laboratoire n'a été établie.

**Pour signaler un effet secondaire grave ou inattendu contactez le Programme Canada Vigilance, Santé Canada, par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-234-2345; par télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-678-6789; par le site Web : [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet); par courriel : [CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca](mailto:CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca) ou par courrier : Bureau national de Canada Vigilance, Bureau de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés, Direction des produits de santé commercialisés, Direction générale des produits de santé et des aliments, Santé Canada, Pré Tunney, I.A. 0701C, Ottawa (Ontario) K1A 0K9.**



## Administration

### POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### Considérations posologiques

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

### Posologie recommandée et ajustement posologique

L'administration d'ELOXATIN® en association avec le 5-FU/LV est indiquée toutes les 2 semaines. Chez les patients atteints d'un cancer métastatique, il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à ce que survienne une progression de la tumeur ou une toxicité inacceptable. En traitement adjuvant, on recommande d'administrer le médicament pendant 6 mois, pour un total de 12 cycles. Le schéma posologique recommandé toutes les 2 semaines se présente comme suit :

#### Jour 1 :

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

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

#### Jour 2 :

Le patient reçoit une dose de 200 mg/m<sup>2</sup> de leucovorine en perfusion i.v., pendant 2 heures.

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

Jour 1		Jour 2	
↓ 5-FU : 400 mg/m <sup>2</sup> en bolus pendant 2 à 4 min		↓ 5-FU : 400 mg/m <sup>2</sup> en bolus pendant 2 à 4 min	
Leucovorine 200 mg/m <sup>2</sup>	Perfusion de 5-FU à raison de 600 mg/m <sup>2</sup>	Leucovorine 200 mg/m <sup>2</sup>	Perfusion de 5-FU à raison de 600 mg/m <sup>2</sup>
Oxaliplatine 85 mg/m <sup>2</sup>			
0 h	2 h	0 h	2 h
← 2 h →	← 22 h →	← 2 h →	← 22 h →

**Personnes âgées ( $\geq 65$  ans) :** La dose initiale reste la même dans ce groupe d'âge. Toutefois, lors des études menées chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique et ayant été traités par ELOXATIN® en association avec le 5-FU/LV, la fatigue, la déshydratation, la diarrhée, la leucopénie et la syncope ont été plus fréquentes chez ceux qui étaient âgés de 65 ans et plus que chez ceux qui avaient moins de 65 ans, quoique la différence n'ait pas été statistiquement significative. Lors de l'essai ayant porté sur le traitement adjuvant du cancer du côlon, la fréquence de diarrhée et de granulocytopenie de grades 3 et 4 a été plus élevée chez les patients de 65 ans et plus ayant reçu cette association médicamenteuse que chez les patients plus jeunes, bien que la différence n'ait pas été statistiquement significative ici non plus.

#### Appareil digestif :

**Traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III :** Advenant la survenue d'une toxicité gastro-intestinale grave ou potentiellement mortelle (grades 3 et 4 selon les critères de toxicités communes [CTC] du National Cancer Institute [NCI]) malgré un traitement prophylactique, il faut interrompre l'administration d'ELOXATIN® jusqu'à la disparition des symptômes. Il est recommandé de réduire la dose d'ELOXATIN® à 75 mg/m<sup>2</sup> et celle du 5-FU en bolus à 300 mg/m<sup>2</sup> et la dose de la perfusion de 22 heures à 500 mg/m<sup>2</sup> lors des cycles subséquents.

**Traitement du cancer colorectal métastatique :** Une fois l'état du patient normalisé à la suite d'une toxicité gastro-intestinale de grade 3 ou 4 (survenue malgré un traitement prophylactique), il est recommandé de réduire la dose d'ELOXATIN® à 65 mg/m<sup>2</sup> et celle du 5-FU, de 20 % (300 mg/m<sup>2</sup> en bolus et 500 mg/m<sup>2</sup> en perfusion pendant 22 heures).

#### Système sanguin :

**Traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III :** Une fois l'état du patient normalisé à la suite d'une neutropénie de grade 3 ou 4 (NAPN  $< 1,0 \times 10^9/L$ ) ou d'une thrombopénie de grade 3 ou 4 (numération plaquettaire  $< 50 \times 10^9/L$ ), il est recommandé de réduire la dose d'ELOXATIN® à 75 mg/m<sup>2</sup> et celle du 5-FU en bolus à 300 mg/m<sup>2</sup> et la dose de la perfusion de 22 heures à 500 mg/m<sup>2</sup>. On doit attendre que le taux de polynucléaires neutrophiles soit  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  et la numération plaquettaire,  $\geq 75 \times 10^9/L$ , avant d'administrer la prochaine dose.

**Traitement du cancer colorectal métastatique :** Une fois l'état du patient normalisé à la suite d'une neutropénie de grade 3 ou 4 (NAPN  $< 1,0 \times 10^9/L$ ) ou d'une thrombopénie de grade 3 ou 4 (numération plaquettaire  $< 50 \times 10^9/L$ ), il est recommandé de réduire la dose d'ELOXATIN® à 65 mg/m<sup>2</sup> et celle du 5-FU, de 20 % (300 mg/m<sup>2</sup> en bolus et 500 mg/m<sup>2</sup> en perfusion pendant 22 heures). On doit attendre que le taux de polynucléaires neutrophiles soit  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  et la numération plaquettaire,  $\geq 75 \times 10^9/L$ , avant d'administrer la prochaine dose.

#### Système nerveux :

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

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

**Traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III :** La détermination des grades de neurotoxicité a été réalisée selon les critères de toxicités communes (CTC) du National Cancer Institute (NCI; voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Ainsi, on doit réduire la dose d'ELOXATIN® à 75 mg/m<sup>2</sup> en présence d'une neurotoxicité persistante de grade 2 (perte sensorielle objective légère ou modérée, paresthésie modérée) et interrompre le traitement dans les cas de neurotoxicité persistante de grade 3.

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

**Tableau 12 — Échelle de neurotoxicité servant à l'ajustement de la dose d'oxaliplatine**

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

<sup>a</sup> Non normalisée avant le début du prochain cycle.

<sup>b</sup> Susceptible d'avoir été déclenchée par le froid.

<sup>c</sup> Peut aussi avoir été traitée préalablement par une benzodiazépine.

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

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

#### ADMINISTRATION

ELOXATIN® est considéré comme un agent modérément émetogène. Il est donc recommandé d'administrer un antiémétique, notamment un inhibiteur des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>, associé ou non à de la dexaméthasone, avant le traitement par ELOXATIN®.

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

ELOXATIN® s'administre en perfusion i.v.

La poudre lyophilisée ELOXATIN® doit être reconstituée et diluée avant l'emploi (voir les sous-sections Reconstitution et Dilution préalable à la perfusion).

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

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

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

**Directives d'emploi avec la leucovorine (comme le folinate de calcium ou le folinate disodique) :** On administre une dose de 85 mg/m<sup>2</sup> d'ELOXATIN® dilués dans 250 à 500 mL d'une solution de glucose à 5 % en même temps qu'une dose de leucovorine dilués dans une solution de glucose à 5 %, en perfusion i.v., pendant 2 à 6 heures, au moyen d'une tubulure de perfusion en Y placée juste avant d'amorcer la perfusion. Ces 2 médicaments ne doivent pas être mélangés dans le même sac de perfusion.

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

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

#### Directives d'emploi avec le 5-FU :

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

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

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

#### RECONSTITUTION

##### POUDRE LYOPHILISÉE ELOXATIN®

La poudre lyophilisée ELOXATIN® doit être reconstituée et diluée avant l'emploi.

N'utiliser que les diluants recommandés pour reconstituer et diluer la poudre lyophilisée.

**Seule de l'eau pour injection ou une solution de glucose à 5 % doit être utilisée comme solvant pour la reconstitution de la poudre lyophilisée en solution.**

- Flacon de 50 mg : ajouter 10 mL de solvant pour obtenir 5 mg d'oxaliplatine/mL.

- Flacon de 100 mg : ajouter 20 mL de solvant pour obtenir 5 mg d'oxaliplatine/mL.

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

**Ne pas administrer la solution reconstituée sans l'avoir préalablement diluée.**

Sur le plan microbiologique, la solution reconstituée doit être diluée immédiatement dans une solution de glucose à 5 % (voir la sous-section Dilution préalable à la perfusion). Examiner la solution avant de l'employer pour en vérifier la limpidité et la couleur, ainsi que la présence de particules, de précipités et de fuites; ne l'utiliser que si elle est limpide et exempte de particules, de précipités, si sa couleur n'est pas altérée et qu'il n'y a pas de fuite. Le médicament doit être utilisé une seule fois. Tout reste de solution doit être jeté.

##### SOLUTION AQUEUSE ELOXATIN®

La solution aqueuse ELOXATIN® ne nécessite aucune reconstitution. Elle **doit être diluée** dans une solution de glucose à 5 % avant son emploi (voir la sous-section Dilution préalable à la perfusion).

#### Dilution préalable à la perfusion

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

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

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

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

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

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

##### POUDRE LYOPHILISÉE ELOXATIN®

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

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

##### SOLUTION AQUEUSE ELOXATIN®

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

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

#### Incompatibilités

- NE PAS administrer le produit non dilué.

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

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

### Élimination

Les résidus du médicament, de même que tout matériel employé pour sa dilution et son administration doivent être détruits selon les procédures normalisées de l'hôpital relativement aux agents cytotoxiques, conformément aux dispositions locales en vigueur sur l'élimination des déchets dangereux.



## Références des études

**Référence :** Monographie d'ELOXATIN®, sanofi-aventis Canada Inc., 13 janvier 2009.

† Essai comparatif, multicentrique, ouvert, avec randomisation, visant à comparer l'efficacité et l'innocuité d'un schéma associant ELOXATIN® au fluorouracile et à la leucovorine (FOLFOX4) à celles d'un traitement témoin comportant l'administration de fluorouracile et de leucovorine (5-FU/LV) en monothérapie chez des patients atteints d'un cancer du côlon de stade II ou III (stades B2 et C, respectivement selon la classification de Duke) ayant subi une résection complète de la tumeur primitive. Au total, 2246 patients ont reçu, après randomisation : a) ELOXATIN® (85 mg/m<sup>2</sup>) le jour 1, le fluorouracile en bolus (400 mg/m<sup>2</sup>) et la leucovorine (200 mg/m<sup>2</sup>), puis le fluorouracile (600 mg/m<sup>2</sup>) en perfusion pendant 22 heures les jours 1 et 2, toutes les 2 semaines; ou b) le fluorouracile en bolus (400 mg/m<sup>2</sup>) et la leucovorine (200 mg/m<sup>2</sup>), puis le fluorouracile (600 mg/m<sup>2</sup>) en perfusion pendant 22 heures les jours 1 et 2, toutes les 2 semaines. Le nombre médian de cycles administrés par patient s'est établi à 12 pour les 2 schémas.

‡ Essai comparatif, multicentrique, ouvert, avec randomisation, visant à comparer l'efficacité et l'innocuité d'un schéma associant ELOXATIN® au fluorouracile et à la leucovorine (FOLFOX4) ou ELOXATIN® à l'irinotécan (IROX) à celles d'un traitement témoin comportant l'administration d'irinotécan en association avec le fluorouracile et la leucovorine (IFL = irinotécan, 5-FU/LV) chez des patients n'ayant reçu aucun traitement préalable du cancer colorectal métastatique. Au total, 795 patients ont reçu, après randomisation : a) ELOXATIN® (85 mg/m<sup>2</sup>) le jour 1, le fluorouracile en bolus (400 mg/m<sup>2</sup>) et la leucovorine (200 mg/m<sup>2</sup>), puis le fluorouracile (600 mg/m<sup>2</sup>) en perfusion pendant 22 heures les jours 1 et 2, toutes les 2 semaines; ou b) ELOXATIN® (85 mg/m<sup>2</sup>) et l'irinotécan (200 mg/m<sup>2</sup>), toutes les 3 semaines; ou c) l'irinotécan (125 mg/m<sup>2</sup>) et le fluorouracile en bolus (500 mg/m<sup>2</sup>) et la leucovorine (20 mg/m<sup>2</sup>) les jours 1, 8, 15 et 22, toutes les 6 semaines. Le nombre médian de cycles administrés par patient s'est établi à 10 et à 4 pour les schémas FOLFOX4 et IFL, respectivement.

### RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES SUR LE PRODUIT

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

##### Patients ayant reçu un traitement adjuvant du cancer du côlon

Au total, 1108 patients atteints d'un cancer du côlon ont reçu un traitement adjuvant par ELOXATIN® en concomitance avec le 5-FU/LV en perfusion lors d'un essai clinique (voir la section ESSAIS CLINIQUES de la monographie complète).

Une proportion de 15 % des patients du groupe recevant ELOXATIN® en association avec le 5-FU/LV en perfusion ont dû abandonner leur traitement en raison d'un effet indésirable, comparativement à 6 % de ceux qui recevaient uniquement le 5-FU/LV.

La fréquence des décès, toutes causes confondues, survenus dans les 28 jours suivant le dernier cycle de traitement, s'est établie à 0,5 % (n = 6), tant chez les patients ayant reçu l'association ELOXATIN® et 5-FU/LV (le plus souvent dus à une septicémie) que chez ceux ayant reçu uniquement le 5-FU/LV en perfusion.

Par ailleurs, la fréquence des décès survenus durant les 60 premiers jours de traitement a été de 0,3 % (n = 3) chez les patients ayant reçu le traitement d'association, de même que chez ceux ayant reçu le 5-FU/LV en monothérapie.

Bien que les effets indésirables aient pu varier d'un patient à l'autre, leur fréquence globale s'est révélée comparable entre les hommes et les femmes, ainsi qu'entre les patients de moins de 65 ans et ceux âgés de 65 ans et plus. Par contre, les effets de grades 3 et 4 suivants ont été le plus souvent observés chez les femmes, sans égard au traitement administré : diarrhée, fatigue, granulocytopenie, nausées et vomissements. On a également pu noter une fréquence plus élevée de diarrhée et de granulocytopenie de grades 3 et 4 chez les patients de 65 ans et plus que chez les patients plus jeunes, quoique la différence n'ait pas été statistiquement significative.

Le tableau suivant présente les effets indésirables survenus chez ≥ 5 % des patients traités par l'association ELOXATIN® et 5-FU/LV lors d'un essai de base mené chez des patients ayant reçu un traitement adjuvant du cancer du côlon (voir la section ESSAIS CLINIQUES de la monographie complète).

**Tableau 1 — Effets indésirables survenus chez ≥ 5 % des patients traités par l'association ELOXATIN® et 5-FU/LV lors d'un essai de base mené chez des patients ayant reçu un traitement adjuvant du cancer du côlon — par appareil, système ou organe touché**

Effet indésirable (Classification de l'OMS)	ELOXATIN® + 5-FU/LV (N = 1108)		5-FU/LV (N = 1111)	
	Tous grades (%)	Grades 3/4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3/4 (%)
Tout effet indésirable	100	70	99	31
<b>Point d'injection</b>				
Réaction au point d'injection	11	3	10	3
<b>Organisme entier — Troubles généraux</b>				
Réaction allergique	10	3	2	< 1
Fatigue	44	4	38	1
Fièvre	27	1	12	1
Douleur	5	< 1	5	< 1
Gain pondéral	10	< 1	10	< 1
<b>Systèmes nerveux central et périphérique</b>				
Céphalées	7	< 1	5	< 1
Neuropathie périphérique sensorielle <sup>1</sup>	92	12	16	< 1
Troubles sensoriels	8	< 1	1	0

Effet indésirable (Classification de l'OMS)	ELOXATIN® + 5-FU/LV (N = 1108)		5-FU/LV (N = 1111)	
	Tous grades (%)	Grades 3/4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3/4 (%)
<b>Appareil digestif</b>				
Douleurs abdominales	18	1	17	2
Anorexie	13	1	8	< 1
Constipation	22	1	19	< 1
Diarrhée	56	11	48	7
Dyspepsie	8	< 1	5	0
Nausées	74	5	61	2
Stomatite	42	3	40	2
Vomissements	47	6	24	1
<b>Fonctions hépatique et biliaire</b>				
Bilirubinémie	20	4	20	5
Élévation du taux d'enzymes hépatiques	57	2	34	1
<b>Métabolisme et nutrition</b>				
Augmentation du taux de phosphatases alcalines	42	< 1	20	< 1
<b>Dysfonctions plaquettaires, troubles hémorragiques et troubles de la coagulation</b>				
Épistaxis	16	< 1	12	0
Thrombopénie	77	2	19	< 1
<b>Anomalies érythrocytaires</b>				
Anémie	76	1	67	< 1
<b>Mécanisme de résistance</b>				
Infection	25	4	25	3
<b>Appareil respiratoire</b>				
Dyspnée	5	1	3	< 1
Rhinite	6	0	8	< 1
<b>Peau et annexes cutanées</b>				
Alopécie <sup>1</sup>	30	0	28	0
Troubles cutanés	32	2	36	2
<b>Organes des sens</b>				
Altération du goût	12	< 1	8	0
<b>Fonction visuelle</b>				
Conjonctivite	9	1	15	1
<b>Anomalies leucocytaires et troubles du SRE*</b>				
Granulocytopenie	79	41	40	5

<sup>1</sup> Alopécie : grades 1 et 2 seulement, selon les critères d'évaluation du NCI.

<sup>2</sup> Neuropathie périphérique sensorielle : grades 1, 2 et 3 seulement, selon les critères d'évaluation du NCI.

\* SRE : système réticuloendothélial.

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

**Organisme entier — Troubles généraux :** douleurs thoraciques

**Systèmes nerveux central et périphérique :** étourdissements

**Métabolisme/Épreuves de laboratoire :** Le dosage du magnésium sérique n'a pas été effectué de façon prospective.

**Troubles mentaux :** insomnie

**Appareil respiratoire :** toux

**Fonction visuelle :** larmoiement

**Anomalies leucocytaires et troubles du SRE :** leucopénie

**Patients n'ayant reçu aucun traitement préalable du cancer colorectal métastatique**

Au total, 255 patients ont reçu l'association ELOXATIN® et 5-FU/LV lors d'un essai mené avec randomisation chez des patients n'ayant reçu aucun traitement préalable du cancer colorectal métastatique (voir la section ESSAIS CLINIQUES de la monographie complète).

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

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

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

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

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

**Tableau 2 — Effets indésirables survenus chez ≥ 5 % des patients traités par l'association ELOXATIN® et 5-FU/LV lors d'un essai mené chez des patients n'ayant reçu aucun traitement préalable du cancer colorectal métastatique — par appareil, système ou organe touché**

Effet indésirable (Classification de l'OMS)	ELOXATIN® + 5-FU/LV (N = 259)		Irinotécan + 5-FU/LV (N = 256)		ELOXATIN® + irinotécan (N = 258)	
	Tous grades (%)	Grades 3/4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3/4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3/4 (%)
Tout effet indésirable	99	82	98	70	99	76
<b>Allergie/Immunologie</b>						
Rhinite allergique	10	0	6	0	6	0
Hypersensibilité	12	2	5	0	6	1
<b>Système cardiovasculaire</b>						
Cedème	15	0	13	< 1	10	1
Thrombose	6	5	6	6	3	3
<b>Organisme entier</b>						
Fatigue	70	7	58	11	66	16
Fièvre — sans NAPI <sup>1</sup>	16	1	9	< 1	9	0
Frissons	8	< 1	2	0	7	0
Hyperhydroses	5	0	6	0	12	0
Perte pondérale	11	0	9	< 1	11	< 1

Effet indésirable (Classification de l'OMS)	ELOXATIN® + 5-FU/LV (N = 259)		Irinotécane + 5-FU/LV (N = 256)		ELOXATIN® + irinotécane (N = 258)	
	Tous grades (%)	Grades 3/4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3/4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3/4 (%)
<b>Peau et annexes cutanées</b>						
Alopécie	38	0	44	0	67	0
Troubles cutanés (SAP*)	6	0	1	0	2	0
Sécheresse de la peau	6	0	2	0	5	0
Bouffées vasomotrices	7	0	2	0	5	0
Réaction au point d'injection	6	0	1	0	4	1
Prurit	6	0	4	0	2	0
Éruptions cutanées	11	<1	4	0	7	1
Réactions cutanées — syndrome main-pied	7	1	2	<1	1	0
<b>Appareil digestif</b>						
Anorexie	35	2	25	4	27	5
Constipation	32	4	27	2	21	2
Déshydratation	9	5	16	11	14	7
Diarrhée — avec colostomie	13	2	16	7	16	3
Diarrhée — sans colostomie	56	12	65	29	76	25
Dyspepsie	12	0	7	0	5	<1
Dysphagie	5	0	3	0	3	<1
Flatulences	9	0	6	0	5	<1
Sécheresse de la bouche	5	0	2	0	3	0
Nausées	71	6	67	15	83	19
Stomatite	38	0	25	1	19	<1
Altération du goût	14	0	6	0	8	<1
Vomissements	41	4	43	13	64	23
<b>Troubles hémorragiques</b>						
Épistaxis	10	0	2	0	2	<1
<b>Infections/Neutropénie fébrile</b>						
Infection — NAPN*	8	8	12	11	9	8
Infection — sans NAPN*	10	4	5	1	7	2
<b>Système nerveux</b>						
Anxiété	5	0	2	0	6	<1
Dépression	9	1	5	<1	7	1
Étourdissements	8	<1	6	0	10	1
Insomnie	13	0	9	0	11	0
Troubles neurosensoriels	12	1	2	0	9	1
Paresthésie	77	18	16	2	62	7
Dyssthésie pharyngolaryngée	38	2	1	0	28	1
<b>Système oculaire/Fonction visuelle</b>						
Vision anormale	5	0	2	<1	6	1
Larmoiement	9	0	1	0	2	<1
<b>Douleurs</b>						
Douleurs abdominales	29	8	31	7	39	10
Arthralgie	5	<1	5	0	8	<1
Céphalées	13	<1	6	<1	9	<1
Myalgie	14	2	6	0	9	2
Douleur	7	1	5	1	6	1
<b>Appareil respiratoire</b>						
Toux	35	1	25	2	17	<1
Dyspnée	18	7	14	3	11	2
<b>Fonction rénale/Appareil génito-urinaire</b>						
Pollakiurie	5	1	2	<1	3	1

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

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

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

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

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

**Troubles hémorragiques :** rectorragie

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

**Métabolisme/Épreuves de laboratoire :** Le dosage du magnésium sérique n'a pas été effectué de façon prospective.

**Système nerveux :** syncope, vertiges

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

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

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

**Patients ayant reçu un traitement préalable du cancer colorectal métastatique**

Au total, 791 patients ont pris part à un essai mené avec randomisation chez des patients atteints d'un cancer colorectal réfractaire et récidivant. Deux cent soixante-huit (268) d'entre eux ont reçu l'association ELOXATIN® et 5-FU/LV (voir la section ESSAIS CLINIQUES de la monographie complète). Quarante pour cent (14 %) des patients du groupe traité par l'association ELOXATIN® et 5-FU/LV et 7 % de ceux ayant reçu uniquement le 5-FU/LV ont dû abandonner leur traitement en raison d'effets indésirables, tels que des réactions allergiques, de la fatigue, des troubles gastro-intestinaux, des troubles hématologiques ou des neuropathies.

La fréquence des décès, toutes causes confondues, survenus durant les 30 premiers jours de traitement, s'est établie à 6 % chez les patients ayant reçu l'association ELOXATIN® et 5-FU/LV, à 6 % chez ceux ayant reçu ELOXATIN® seul et à 5 % chez les femmes, sans égard au traitement administré. Les effets indésirables suivants ont été signalés plus fréquemment chez les patients d'au moins 65 ans recevant l'association ELOXATIN® et 5-FU/LV : cellulite, troubles cardiovasculaires généraux, anorexie, déshydratation, dysfonctions plaquettaires, troubles hémorragiques et troubles de la coagulation, termes secondaires.

Tous grades d'effets indésirables confondus, le nombre de cas rapportés s'est révélé comparable entre les groupes de traitement et les populations (hommes et femmes). Par contre, les effets de grades 3 et 4 ont été observés plus souvent chez les femmes, sans égard au traitement administré. Le tableau ci-après montre les effets indésirables survenus chez ≥ 5 % des patients traités par l'association ELOXATIN® et 5-FU/LV lors de l'essai de base mené chez des patients ayant reçu un traitement préalable (voir la section ESSAIS CLINIQUES de la monographie complète).

Tableau 3 — Effets indésirables survenus chez ≥ 5 % des patients traités par l'association ELOXATIN® et 5-FU/LV lors d'un essai mené chez des patients ayant reçu un traitement préalable du cancer colorectal — par appareil, système ou organe touché

Effet indésirable (Classification de l'OMS)	ELOXATIN® + 5-FU/LV (N = 268)		ELOXATIN® (N = 266)		5-FU/LV (N = 257)	
	Tous grades (%)	Grades 3/4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3/4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3/4 (%)
<b>Tout effet indésirable</b>						
	100	81	100	46	98	44
<b>Point d'injection</b>						
Réaction au point d'injection	13	3	7	0	7	1
<b>Système nerveux autonome</b>						
Bouffées vasomotrices	10	0	3	0	2	0
<b>Organisme entier</b>						
Lésion accidentelle	7	0	2	0	4	0
Réaction allergique	8	1	3	1	2	1
Douleur thoracique	8	1	4	<1	5	1
Fatigue	75	10	59	10	57	6
Fièvre	31	0	20	1	19	1
Douleur	16	2	13	3	12	3
Frissons	11	0	7	0	5	0
Perte pondérale	9	<1	8	0	6	0
<b>Système cardiovasculaire — Troubles généraux</b>						
Enflure des jambes	8	<1	5	1	6	1
Cedème périphérique	6	0	3	<1	5	1
<b>Systèmes nerveux central et périphérique</b>						
Étourdissements	15	1	7	<1	9	<1
Céphalées	16	<1	14	0	10	1
Neuropathie	6	<1	9	0	2	<1
Paresthésie	54	7	49	2	13	0
Troubles sensoriels	58	4	58	4	2	0
<b>Appareil digestif</b>						
Douleurs abdominales	35	4	32	6	33	5
Anorexie	33	3	25	2	22	2
Constipation	33	1	32	2	24	1
Diarrhée	65	11	40	3	42	2
Dyspepsie	13	0	7	0	9	0
Flatulences	9	0	5	<1	8	0
Hoquet	5	<1	2	0	1	<1
Occlusion intestinale	5	5	4	3	2	2
Mucosite (SAP*)	8	1	2	0	9	1
Nausées	68	10	58	4	53	2
Stomatite	28	2	8	0	22	1
Vomissements	44	9	38	5	27	2
<b>Métabolisme et nutrition</b>						
Déshydratation	9	4	5	3	4	2
<b>Appareil locomoteur</b>						
Arthralgie	10	1	8	<1	11	3
Dorsalgie	16	2	11	<1	17	4
Myalgie	6	<1	4	0	2	0
<b>Néoplasmes</b>						
Aggravation des néoplasmes malins	13	12	10	9	13	13
<b>Dysfonctions plaquettaires, troubles hémorragiques et troubles de la coagulation</b>						
Épistaxis	11	0	3	0	3	0
Hématurie	6	2	1	0	3	1
Thrombopénie	15	5	5	1	0	0
<b>Troubles mentaux</b>						
Anxiété	7	<1	6	0	5	0
Dépression	7	<1	5	0	5	<1
Insomnie	16	0	9	<1	5	0
<b>Anomalies érythrocytaires</b>						
Anémie	20	5	7	1	11	2
<b>Appareil respiratoire</b>						
Toux	19	2	10	<1	13	0
Dyspnée	20	3	13	4	13	2
Pharyngite	10	0	2	0	7	0
Rhinite	13	0	6	0	7	0
Sinusite	6	0	3	0	4	0
Infection des voies respiratoires supérieures	12	1	7	0	9	0
<b>Peau et annexes cutanées</b>						
Alopécie	8	0	3	<1	4	0
Éruptions cutanées	14	0	4	0	5	0
Exfoliation cutanée	9	1	2	0	11	1
Hyperthyroïdie	7	0	8	0	4	0
<b>Organes des sens</b>						
Altération du goût	12	0	3	0	4	0
<b>Appareil génito-urinaire</b>						
Dysurie	6	<1	1	0	2	<1
Infection des voies urinaires	5	<1	5	2	4	1
<b>Fonction visuelle</b>						
Larmoiement	8	0	1	0	8	0
<b>Anomalies leucocytaires et troubles du SRE*</b>						
Baisse du taux de polynucléaires neutrophiles	5	2	0	0	<1	<1
Granulocytopénie	52	41	1	0	9	3
Leucopénie	9	4	0	0	1	<1

\* SAP : sans autre précision; SRE : système réticuloendothélial.

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

**Organisme entier — Troubles généraux :** ascites

**Système cardiovasculaire — Troubles généraux :** oedème

**Systèmes nerveux central et périphérique :** ataxie

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

**Troubles de la fréquence et du rythme cardiaque :** tachycardie

**Métabolisme/Épreuves de laboratoire :** Le dosage du magnésium sérique n'a pas été effectué de façon prospective.

**Appareil locomoteur :** douleurs osseuses

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

**Appareil respiratoire :** pneumonie

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

**Fonction visuelle :** troubles de la vision, conjonctivite

**Anomalies leucocytaires et troubles du système réticuloendothélial (SRE) :** neutropénie fébrile

**Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques**

**Patients ayant reçu un traitement adjuvant du cancer du côlon**

**Tableau 4 — Effets indésirables d'ordre hépatique observés chez des patients ayant reçu un traitement adjuvant du cancer du côlon (≥ 5 % des patients)**

Paramètre hépatique	ELOXATIN® + 5-FU/LV (N = 1108)		5-FU/LV (N = 1111)	
	Tous grades (%)	Grades 3/4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3/4 (%)
Élévation du taux d'enzymes hépatiques	57	2	34	1
Élévation du taux de phosphatases alcalines	42	< 1	20	< 1
Bilirubinémie	20	4	20	5

**Tableau 5 — Effets indésirables d'ordre hématologique observés chez des patients ayant reçu un traitement adjuvant du cancer du côlon (≥ 5 % des patients)**

Effet indésirable* (Classification de l'OMS)	ELOXATIN® + 5-FU/LV (N = 1108)		5-FU/LV (N = 1111)	
	Tous grades (%)	Grades 3/4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3/4 (%)
Anémie	76	1	67	0,3
Neutropénie	79	41	40	5
Thrombopénie	77	2	19	< 1

\* Les valeurs hématologiques ont été consignées selon les critères d'évaluation du NCI; aucun résultat d'analyse de laboratoire n'a été recueilli. On a retenu les grades les plus élevés observés lors de chaque cycle de traitement.

**Patients n'ayant reçu aucun traitement préalable du cancer colorectal métastatique**

**Tableau 6 — Effets indésirables d'ordre hépatique observés chez des patients n'ayant reçu aucun traitement préalable du cancer colorectal métastatique (≥ 5 % des patients)**

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

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

**Tableau 7 — Effets indésirables d'ordre hématologique observés chez des patients n'ayant reçu aucun traitement préalable du cancer colorectal métastatique (≥ 5 % des patients)**

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

**Tableau 8 — Effets indésirables d'ordre métabolique observés chez des patients n'ayant reçu aucun traitement préalable du cancer colorectal métastatique (≥ 5 % des patients)**

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

**Patients ayant reçu un traitement préalable du cancer colorectal métastatique**

**Tableau 9 — Anomalies des épreuves de la fonction hépatique observées chez des patients ayant reçu un traitement préalable du cancer colorectal métastatique (≥ 5 % des patients)**

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

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

**Tableau 10 — Anomalies hématologiques significatives sur le plan clinique observées chez des patients ayant reçu un traitement préalable du cancer colorectal métastatique (≥ 5 % des patients) — par terme privilégié et appareil, système ou organe touché**

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

**Tableau 11 — Effets indésirables d'ordre métabolique observés chez des patients ayant reçu un traitement préalable du cancer colorectal métastatique (≥ 5 % des patients) — par terme privilégié et appareil, système ou organe touché**

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

## SURDOSAGE

En cas de surdosage, on peut s'attendre à une aggravation des effets indésirables. À ce jour, on a signalé 5 cas de surdosage d'ELOXATIN®. Un des patients, qui avait reçu ELOXATIN® à raison de 2 doses de 130 mg/m<sup>2</sup> (dose cumulative de 260 mg/m<sup>2</sup>) en 24 heures, a présenté une thrombopénie de grade 4 (< 25 × 10<sup>9</sup>/L) non accompagnée de saignements, et s'est rétabli. Deux autres patients ont reçu ELOXATIN® par erreur plutôt que du carboplatine, à raison d'une dose totale de 500 mg et de 650 mg, respectivement. Le premier d'entre eux a d'abord présenté une dyspnée, une respiration sifflante, une parésie, des vomissements abondants et une douleur thoracique le jour même du traitement, puis a ultérieurement souffert d'une insuffisance respiratoire et d'une bradycardie grave; ce patient est décédé, malgré les efforts de réanimation déployés. Le second patient a lui aussi présenté une dyspnée, une respiration sifflante, une parésie et des vomissements, mais ses symptômes se sont résorbés après l'administration des soins de soutien appropriés. On a également fait état de l'apparition rapide d'une dyesthésie chez un autre patient, à qui on avait administré une dose de 700 mg par erreur. Des soins de soutien comprenant le remplacement des liquides et des électrolytes et une transfusion plaquettaire lui ont été prodigués à l'hôpital, et il s'est rétabli 15 jours après le surdosage. Le cinquième patient a également reçu une surdose d'ELOXATIN® par erreur, soit 360 mg plutôt que 120 mg, administrés au cours d'une perfusion de 1 heure. Au terme de la perfusion, le patient a subi 2 épisodes de vomissements, un laryngospasme et une parésie. Les symptômes de laryngospasme sont totalement disparus en moins de 30 minutes. Au moment du rapport, une heure après le début de l'événement, le patient se rétablissait des symptômes de parésie.

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

## STABILITÉ ET CONSERVATION

### POUDRE LYOPHILISÉE ELOXATIN®

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

### SOLUTION AQUEUSE ELOXATIN®

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

## DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

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

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

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

### POUDRE LYOPHILISÉE ELOXATIN®

ELOXATIN® se présente en flacon de verre transparent à usage unique, muni d'un bouchon gris et d'une bague avec opercule rabattable, renfermant 50 ou 100 mg d'oxaliplatine sous forme de poudre lyophilisée stérile, sans agent de conservation, nécessitant une reconstitution. Le produit contient également du lactose monohydraté comme ingrédient inactif, à raison de 450 et de 900 g par flacons de 50 et de 100 mg, respectivement.

### SOLUTION AQUEUSE ELOXATIN®

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

Veillez trouver la monographie de produit complète sur le site [www.sanofi-aventis.ca](http://www.sanofi-aventis.ca) ou en communiquant avec sanofi-aventis Canada Inc., 2150, boul. St-Elzéar Ouest, Laval (Québec) H7L 4A8, au 1-800-265-7927.

Copyright © 2009 sanofi-aventis. Tous droits réservés.

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

**Eloxatin®**  
OXALIPLATINE pour injection

CDN.OXA.09.04.01F

CCPP\*

Membre  
R&D

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

# Januvia<sup>MC</sup>

(phosphate monohydraté de sitagliptine)

## Résumé des renseignements posologiques

## Critères de sélection des patients

**CLASSE THÉRAPEUTIQUE** : Antihyperglycémiant oral. Inhibiteur de la DPP-4. Amplificateur d'incrétines.

### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

JANUVIA<sup>MC</sup> (sitagliptine) est indiqué en association avec la metformine chez les adultes atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique lorsque le régime alimentaire et l'exercice jumelés au traitement au moyen de la metformine ne procurent pas une maîtrise glycémique adéquate.

**Personnes âgées (≥ 65 ans)** : Aucun réglage de la posologie n'est nécessaire en fonction de l'âge. Toutefois, on ne peut exclure la possibilité d'une plus grande sensibilité chez certaines personnes âgées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION ET MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE dans la monographie de produit).

**Enfants (< 18 ans)** : L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, on ne doit pas utiliser JANUVIA<sup>MC</sup> dans cette population de patients.

### CONTRE-INDICATIONS

Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un de ses composants (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit dans la section Renseignements supplémentaires sur le produit). Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT dans la monographie de produit.

### POPULATIONS PARTICULIÈRES

Pour une utilisation auprès de populations particulières, voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières.

## Renseignements relatifs à l'innocuité

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

#### Généralités

JANUVIA<sup>MC</sup> ne devrait pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1 ou dans le traitement de l'acidocétose diabétique.

#### Réactions d'hypersensibilité

Des réactions graves d'hypersensibilité ont été rapportées après la commercialisation du produit chez des patients traités avec JANUVIA<sup>MC</sup>. Ces réactions étaient, entre autres, l'anaphylaxie, l'œdème angioneurotique et des maladies cutanées exfoliatrices, notamment le syndrome de Stevens-Johnson. Ces réactions sont survenues dans les trois premiers mois après l'instauration du traitement avec JANUVIA<sup>MC</sup>, certains cas ayant été rapportés après la première dose. Si l'on soupçonne une réaction d'hypersensibilité, il faut cesser le traitement au moyen de JANUVIA<sup>MC</sup>, examiner d'autres causes potentielles de cette réaction et instaurer un autre traitement antidiabétique (voir CONTRE-INDICATIONS ET EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit dans la section Renseignements supplémentaires sur le produit).

#### Populations particulières

**Femmes enceintes** : Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes. Par conséquent, l'innocuité de JANUVIA<sup>MC</sup> chez la femme

enceinte est inconnue. JANUVIA<sup>MC</sup> n'est pas recommandé chez les femmes enceintes (voir aussi TOXICOLOGIE dans la monographie de produit).

**Femmes qui allaitent** : La sitagliptine est excrétée dans le lait des rates qui allaitent. On ne sait pas si la sitagliptine est excrétée dans le lait maternel humain. Par conséquent, JANUVIA<sup>MC</sup> ne devrait pas être utilisé par les femmes qui allaitent.

**Personnes âgées (≥ 65 ans)** : Dans les études cliniques, aucune différence quant à l'innocuité et à l'efficacité n'a été observée globalement entre les personnes de 65 ans et plus et les sujets plus jeunes. Bien que, selon ces études et d'autres données cliniques rapportées, aucune différence n'ait été décelée entre la réponse des personnes âgées et celle des sujets plus jeunes, on ne peut exclure la possibilité d'une plus grande sensibilité chez certaines personnes âgées.

Il est connu que ce médicament est excrété en grande partie par les reins. La fonction rénale devrait être évaluée chez les personnes âgées avant de commencer le traitement et de façon périodique par la suite étant donné qu'elles sont plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION ET MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE dans la monographie de produit).

#### Fonction cardiovasculaire - Patients présentant une insuffisance cardiaque

Un nombre limité de patients présentant une insuffisance cardiaque ont participé aux études cliniques avec la sitagliptine. Les patients atteints d'insuffisance cardiaque (IC) nécessitant un traitement pharmacologique ou atteints d'IC de classes III ou IV de la NYHA ont été exclus des études portant sur la sitagliptine en association avec la metformine. Un petit nombre de patients atteints d'IC de classe I et II ont été inclus. Ce traitement n'est pas recommandé dans cette population de patients.

**Insuffisance hépatique** : L'expérience clinique est limitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et il n'y a pas d'expérience clinique relative à l'utilisation de JANUVIA<sup>MC</sup> chez des patients présentant une insuffisance hépatique grave. JANUVIA<sup>MC</sup> n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE dans la monographie de produit).

**Insuffisance rénale** : L'expérience relative à l'utilisation de JANUVIA<sup>MC</sup> dans les études cliniques chez des patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave, y compris les sujets présentant une insuffisance rénale au stade terminal, est limitée. L'utilisation de JANUVIA<sup>MC</sup> n'est pas recommandée chez ces patients (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE dans la monographie de produit).

#### Surveillance et analyses de laboratoire

La réponse à tout traitement antidiabétique doit faire l'objet d'évaluations périodiques de la glycémie et des taux d'HbA<sub>1c</sub>, dans le but de les abaisser à des valeurs normales. Le taux d'HbA<sub>1c</sub> est particulièrement utile pour évaluer le contrôle glycémique à long terme. Comme la sitagliptine est excrétée en grande partie par les reins, la fonction rénale devrait être évaluée avant de commencer le traitement et de façon périodique par la suite.

#### EFFETS INDÉSIRABLES

(voir la liste complète dans la section Renseignements supplémentaires)

#### Aperçu des effets indésirables

JANUVIA<sup>MC</sup> en association avec la metformine a été généralement bien toléré dans les études cliniques contrôlées et la fréquence globale des effets indésirables rapportés avec JANUVIA<sup>MC</sup> a été semblable à celle observée avec le placebo. Les taux d'effets indésirables graves et d'abandon du traitement en raison d'effets indésirables cliniques étaient également similaires entre JANUVIA<sup>MC</sup> et le placebo. L'effet indésirable le plus souvent rapporté dans les études avec JANUVIA<sup>MC</sup> en association avec la metformine comme traitement d'appoint (rapporté indépendamment du lien de causalité et plus fréquemment avec JANUVIA<sup>MC</sup> qu'avec les autres traitements) était la rhinopharyngite.

Pour signaler un effet secondaire soupçonné, veuillez en faire part à Merck Frosst Canada Ltée :

par téléphone (numéro sans frais) : 1-800-567-2594

par télécopieur (numéro sans frais) : 1-877-428-8675

par courrier :

Merck Frosst Canada Ltée

C.P. 1005

Pointe-Claire – Dorval, QC H9R 4P8

#### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

(voir la liste complète dans la section Renseignements supplémentaires sur le produit)

#### Aperçu

La sitagliptine n'est pas un inhibiteur des isoenzymes CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 ou 2B6 et n'exerce aucun effet inducteur sur l'isoenzyme CYP3A4. La sitagliptine est un substrat de la glycoprotéine P, mais elle n'inhibe pas le transport de la digoxine régi par la glycoprotéine P. Compte tenu de ces résultats, la sitagliptine est considérée comme étant peu susceptible d'interagir avec les autres médicaments qui empruntent ces voies métaboliques.

La sitagliptine n'est pas fortement liée aux protéines plasmatiques. Par conséquent, la sitagliptine est très peu susceptible d'entraîner des interactions médicamenteuses cliniquement significatives dues à un déplacement des liaisons aux protéines plasmatiques.

## Administration

### POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

**Considérations posologiques** : JANUVIA<sup>MC</sup> peut être pris avec ou sans aliments.

**Dose recommandée et réglage de la posologie** : La dose recommandée de JANUVIA<sup>MC</sup> est de 100 mg une fois par jour.

**Dose oubliée** : Si un patient oublie de prendre une dose de JANUVIA<sup>MC</sup>, il doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit. Il ne faut pas prendre deux doses de JANUVIA<sup>MC</sup> le même jour.

## Études de référence

### Renseignements supplémentaires sur le produit

#### EFFETS INDÉSIRABLES

##### Effets indésirables rapportés dans les études cliniques

Dans une analyse prédéterminée, le taux d'hypoglycémie chez les patients traités avec la sitagliptine en association avec la metformine (1,3 %) était semblable à celui des sujets recevant le placebo et la metformine (2,1 %). De même, les taux d'effets indésirables gastro-intestinaux sélectionnés étaient similaires chez les patients du groupe sitagliptine et metformine et ceux du groupe placebo et metformine.

Pour plus de détails concernant les effets indésirables rapportés chez ≥ 1 % des sujets d'au moins un des groupes (indépendamment du lien de causalité) dans les études cliniques, voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés dans les études cliniques, Tableaux 1 et 2 dans la monographie de produit.

**Effets indésirables moins fréquents rapportés dans les études cliniques (≥ 0,1 % et < 1 %) (reliés au médicament et fréquence supérieure à celle du placebo)**

**Troubles cardiaques** : Bloc de branche

**Troubles gastro-intestinaux** : Malaise abdominal, douleur dans le haut de l'abdomen, diarrhée, dyspepsie, flatulence, œsophagite par reflux, haut-le-cœur

**Troubles généraux et au site d'administration** : Œdème du visage, malaise, œdème périphérique, douleur

**Troubles hépatobiliaires** : Stéatose hépatique

**Infections et infestations** : Ulcère gastrique à *Helicobacter*, gastrite à *Helicobacter*, infections des voies respiratoires supérieures

**Investigations** : Diminution de la glycémie

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** : Diminution de l'appétit, hypoglycémie

**Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif** : Raideur musculaire

**Troubles du système nerveux** : Migraine, neuropathie périphérique, parosmie, somnolence

**Troubles de l'appareil reproducteur et des seins** : Dysménorrhée, dysfonction érectile

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : Toux

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** : Exanthème, éruption cutanée, urticaire

**Troubles vasculaires** : Hypotension orthostatique

Les nausées constituaient le seul effet indésirable relié au médicament rapporté par l'investigateur qui est survenu à une fréquence ≥ 1 % chez les patients traités avec JANUVIA<sup>MC</sup> (1,1 %) et supérieure à celle observée chez les sujets du groupe placebo (0,4 %).

#### Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Les taux d'anomalies dans les résultats des analyses de laboratoire ont été similaires chez les patients traités avec JANUVIA<sup>MC</sup> à 100 mg et les sujets recevant un placebo. Dans la plupart des études cliniques, on a observé une légère diminution du taux de phosphatase alcaline et de faibles augmentations du taux d'acide urique et du nombre des leucocytes (en raison de l'augmentation du nombre de neutrophiles). Dans les études avec un comparateur actif, soit une sulfonylurée (glipizide), des variations similaires ont été observées quant aux taux de phosphatase alcaline et d'acide urique. Pour plus de détails, voir EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalies dans les résultats

hématologiques et biologiques dans la monographie de produit.

**Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit**

Les effets indésirables additionnels suivants ont été observés pendant la période d'utilisation de JANUVIA<sup>MC</sup> après la commercialisation du produit : Réactions d'hypersensibilité, notamment anaphylaxie, œdème angioneurotique, éruption cutanée, urticaire et maladies cutanées exfoliatrices, y compris le syndrome de Stevens-Johnson.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

**Interactions médicament-médicament**

Dans les études cliniques, la sitagliptine n'a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de la metformine, du glyburide, de la simvastatine, de la rosiglitazone, de la warfarine et des contraceptifs oraux, ces données démontrant la faible tendance de la sitagliptine à interagir *in vivo* avec les substrats du CYP3A4, du CYP2C8 et du CYP2C9, et avec les transporteurs de cations organiques. Pour plus d'information, voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament dans la monographie de produit.

**Interactions médicament-aliment :** JANUVIA<sup>MC</sup> n'a pas d'interactions connues avec les aliments.

**Interactions médicament-herbe médicinale :** Les interactions du médicament sur les herbes médicinales n'ont pas été établies.

**Interactions médicament-herbe médicinale :** Les interactions du médicament sur les herbes médicinales n'ont pas été établies.

**Effets du médicament sur les constantes biologiques :** Les effets du médicament sur les constantes biologiques n'ont pas été établis.

**Effets du médicament sur le style de vie :** Les effets de JANUVIA<sup>MC</sup> sur la capacité à conduire un véhicule ou à faire fonctionner une machine n'ont fait l'objet d'aucune étude. JANUVIA<sup>MC</sup> ne devrait toutefois pas nuire à la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine.

**SURDOSAGE**

Dans le cadre d'études cliniques contrôlées chez des sujets en bonne santé, des doses uniques de JANUVIA<sup>MC</sup> allant jusqu'à 800 mg ont été généralement bien tolérées. Des allongements minimes de l'intervalle QTc, qui n'ont pas été considérés significatifs sur le plan clinique, ont été observés dans une étude après l'administration d'une dose de 800 mg de JANUVIA<sup>MC</sup> (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE dans la monographie de produit). Aucune étude n'a été réalisée chez l'humain avec des doses supérieures à 800 mg.

En cas de surdosage, il convient de prendre les mesures de soutien habituelles, par exemple l'élimination du produit non encore absorbé du tractus gastro-intestinal, l'instauration d'une surveillance clinique (y compris électrocardiographique) et d'un traitement symptomatique, s'il y a lieu. La sitagliptine est peu dialysable. Dans les études cliniques, environ 13,5 % de la dose administrée a été éliminée lors d'une séance d'hémodialyse de trois à quatre heures. Une séance d'hémodialyse prolongée peut être considérée si elle est cliniquement justifiée. On ignore si la sitagliptine peut être éliminée par dialyse péritonéale.

(1125-a,3,08)

34501025, 34501025a, 34501025b, 34501025c, 34501025d

**MONOGRAPHIE DU PRODUIT AU**

**www.merckfrosst.com**

**OU SUR DEMANDE AU 1-800-567-2594**



Découvrir toujours plus.  
Vivre toujours mieux.

**MERCK FROSST CANADA LTÉE**  
C.P. 1005, POINTE-CLAIRE  
DORVAL (QUÉBEC) H9R 4P8



# RÉPERTOIRE DES ANNONCEURS

Le Patient - Vol. 3 no 2 juillet 2009

ACCU-CHEK www.accu-chek.ca .....	2
OPTIMUM GESTION DE PLACEMENTS INC. www.optimumgestion.com .....	7
MERCK FROSST <i>Januvia</i> .....	9 / 49-50
www.januvia.ca	
LES LABORATOIRES NICAR INC. <i>Fibromyalgex</i> <sup>MD</sup> .....	19
IMAGERIE DES PIONNIERS www.imageriedespionniers.com .....	23
CLINIQUE RADIOLOGIQUE ST-LOUIS INC .....	27
CLINIQUE RADIOLOGIQUE AUDET www.radiologieaudet@globetrotter.net .....	29
JABLOWSKI / FRASER .....	31
BALSAVOUR CANADA INC. www.balsavour.com .....	33
LE MAS DES OLIVIERS .....	37
CHEZ LÉVÉQUE www.chezleveque.ca .....	39
SANOFI AVENTIS www.sanofi-aventis.ca	
<i>Sanofi Pasteur</i> .....	51
<i>Eloxatin</i> .....	52 / 41-48

## LE PATIENT ACCEPTE LES PETITES ANNONCES

**Information :**

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

REP Communication inc.  
Ghislaine Brunet  
Directrice des ventes  
Tél. : (514) 762-1667 poste 231  
gbrunet@repcom.ca

# LE PATIENT

LE SEUL MAGAZINE DU MÉDECIN ET DU PHARMACIEN

À NE PAS MANQUER DANS  
LE PROCHAIN NUMÉRO :

**SPÉCIAL CARDIOLOGIE  
AVEC SUPPLÉMENT  
SUR LA MÉDECINE  
NUCLÉAIRE**



# En cent ans, le visage du Canada a changé.



## Nous aussi.

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

[www.sanofipasteur.ca](http://www.sanofipasteur.ca) [www.sanofi-aventis.ca](http://www.sanofi-aventis.ca)

**sanofi pasteur**

La division vaccins du Groupe sanofi-aventis.



**sanofi aventis**

L'essentiel c'est la santé.

# Deux contextes... Pensez à ELOXATIN®

## Schéma FOLFOX4\* a démontré

Dans le traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III (vs le schéma 5-FU/LV)<sup>1\*\*</sup> :

### Amélioration de la survie sans maladie

(72,2 % [n = 1123] vs 65,3 % [n = 1123] après 3 ans, p = 0,005; 66,4 % vs 58,5 % [risque relatif : 0,76; IC de 95 % - 0,64 - 0,91] après 5 ans)

### Amélioration quantitative de la survie globale

(72,9 % vs 68,3 % [risque relatif : 0,80; IC de 95 % - 0,66 - 0,98] après 6 ans)

Dans le traitement du cancer colorectal métastatique chez les patients n'ayant reçu aucun traitement préalable (vs le schéma IFL)<sup>1\*\*</sup> :

### Amélioration de l'intervalle médian sans progression de la maladie

(8,7 mois [n = 267] vs 6,9 mois [n = 264]; p = 0,0014)

### Prolongation de la survie globale médiane

(19,4 mois vs 14,6 mois; p < 0,0001)

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

ELOXATIN®, en association avec le 5-fluorouracile (5-FU) et la leucovorine (LV) en perfusion, est indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III (stade C selon la classification de Duke) après résection complète de la tumeur primitive. L'homologation de cette indication repose sur des données ayant démontré une amélioration de la survie sans maladie. Les résultats sur la survie à 6 ans démontrent une amélioration quantitative de la survie globale. Lors de l'essai ayant porté sur le traitement adjuvant, les résultats obtenus quant aux bienfaits d'ELOXATIN® sur la survie sans maladie des patients âgés de 65 ans et plus ne se sont pas révélés concluants.

ELOXATIN®, en association avec le 5-fluorouracile (5-FU) et la leucovorine (LV) en perfusion, est également indiqué dans le traitement du cancer colorectal métastatique.

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

Les effets indésirables le plus fréquemment observés (%), suivis des grades 3 ou 4 respectifs en pourcentage, lors de l'administration d'ELOXATIN® à des patients ayant reçu un traitement adjuvant du cancer du côlon de stade II ou III ont été les suivants : neuropathie périphérique sensorielle 92 (12), neutropénie 0,7, thrombopénie 77 (2), anémie 76 (1), nausées 74 (5), élévation des taux d'enzymes hépatiques 57 (2) et de phosphatases alcalines 42 (< 1), diarrhée 56 (11), vomissements 47 (6), fatigue 44 (4) et stomatite 42 (3).

Les effets indésirables le plus fréquemment observés (%), suivis des grades 3 ou 4 respectifs en pourcentage, survenus chez ≥ 5 % des patients traités par l'association ELOXATIN® et fluorouracile/leucovorine n'ayant reçu aucun traitement préalable du cancer colorectal avancé ou métastatique ont été les suivants : thrombose 6 (5), fatigue 70 (7), déshydratation 9 (5), diarrhée - sans colostomie 56 (12), nausées 71 (6), infection 8 (8), paresthésie 77 (18), douleurs abdominales 29 (8), dyspnée 18 (7) et neutropénie fébrile 4 %.

Les effets indésirables le plus fréquemment observés (%), suivis des grades 3 ou 4 respectifs en pourcentage, survenus chez ≥ 5 % des patients traités par l'association ELOXATIN® et fluorouracile/leucovorine ayant reçu un traitement préalable du cancer colorectal avancé ont été les suivants : fatigue 75 (10), paresthésie 54 (7), diarrhée 65 (11), occlusion intestinale 5 (5), nausées 68 (10), vomissements 44 (9), aggravation des néoplasmes malins 13 (12), thrombopénie 15 (5), anémie 20 (5), granulocytopénie 52 (41) et neutropénie fébrile 5 %.

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

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

L'emploi d'ELOXATIN® est associé à l'apparition de 2 types de neuropathie sensorielle. Une neuropathie périphérique sensorielle aiguë, réversible survenant à la fin de la perfusion de 2 heures d'ELOXATIN® ou au cours des 2 jours qui suivent, qui disparaît généralement entre les cycles, mais réapparaît fréquemment lors des cycles ultérieurs (signalée chez 85 à 95 % des patients). Les symptômes neurosensoriels peuvent être déclenchés ou aggravés par une exposition à de basses températures ou par le contact avec un objet froid. Une neuropathie périphérique sensorielle persistante se caractérise par une paresthésie, une dyesthésie ou une hypoesthésie et pouvant comprendre une altération de la proprioception, d'où des difficultés à vaquer aux activités quotidiennes, notamment celles qui demandent des gestes fins, comme écrire ou boutonner ses vêtements, de même qu'une difficulté à marcher. La probabilité de survenue d'une neuropathie périphérique sensorielle dépend de la dose cumulative d'oxaliplatine administrée. Ces symptômes peuvent s'atténuer suivant l'arrêt du traitement par ELOXATIN®. La neurotoxicité périphérique sensorielle attribuable à ELOXATIN® doit faire l'objet d'une surveillance étroite, notamment lorsque ce produit est administré en concomitance avec d'autres médicaments associés à une toxicité neurologique particulière.

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

La neutropénie et la thrombopénie sont des manifestations courantes lorsque ELOXATIN® est utilisé en association avec d'autres agents anticancéreux, mais le risque d'hémorragie de grade 3 ou 4 est faible. Dans un tel cas, une réduction de la dose d'ELOXATIN® et de 5-FU de même qu'un allongement de l'intervalle entre l'administration des doses se justifient. Une anémie peut aussi se produire et se présente rarement sous la forme d'un syndrome hémolytique et urémique.

Pour obtenir de l'information sur la sélection des patients, la posologie, ainsi que sur les mises en garde et les précautions, consulter la monographie du produit sur le site [www.sanofi-aventis.ca](http://www.sanofi-aventis.ca).

\* FOLFOX4 = oxaliplatine + 5-fluorouracile et leucovorine (5-FU/LV); IFL = irinotécan + 5-FU/LV.