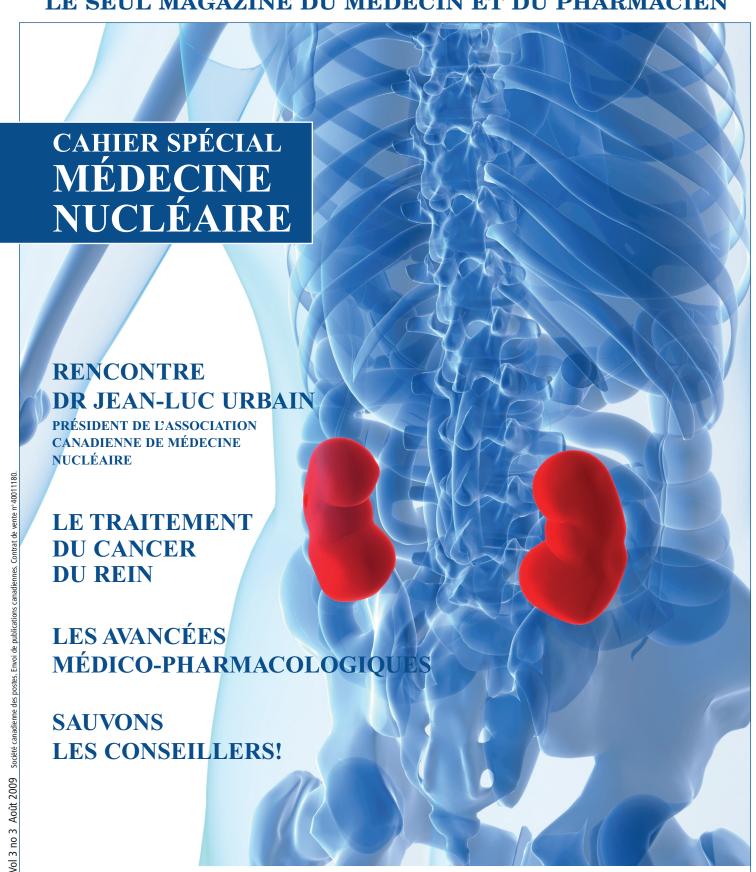
BPATIENT

LE SEUL MAGAZINE DU MÉDECIN ET DU PHARMACIEN





Le pouvoir éclairant de l'innovation

La médecine nucléaire fournit de l'information sur la perfusion et le fonctionnement qui vous permet de prendre des décisions *éclairées* quant au traitement à administrer à votre patient. Lantheus Imagerie médicale, le plus important fournisseur de radiopharmaceutiques au Canada, offre des solutions d'imagerie innovatrices *qui font la lumière* sur le diagnostic et le traitement des maladies.







Ronald Lapierre

Directrice de la publication

Dominique Raymond

Comité aviseur

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

Collaborateurs

Journalistes / Chroniqueurs

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

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

Lanierre 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

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



SOMMAIRE

4 LES AVANCÉES MÉDICO-PHARMACOLOGIQUES

6 RENCONTRE **AU SOMMET** DR JEAN-LUC URBAIN

10 TRAITEMENT DU CANCER **DU REIN**







18 SAUVONS LES CONSEILLERS!

42 BIÈRES AUTOUR DU MONDE

MILLE LIEUES SOUS LES MERS



SUPPLÉMENT NUCLÉAIRE **CAHIER SPÉCIAL**

> 22 OUTLOOK ON MOLECULAR IMAGING

24 L'IMAGERIE MÉDICALE

28 LA VENUE DE LA CAMÉRA SPECT-TDM EN MÉDECINE NUCLÉAIRE

30 TOMOGRAPHIE D'ÉMISSION PAR POSITRONS **POSITRON EMISSION**

TOMOGRAPHY

33 CANCER DU SEIN BREAST CANCER

38 ENGAGEMENT DE LANTHEUS IMAGERIE MÉDICALE DANS LE DOMAINE DE LA MÉDECINE NUCLÉAIRE

LANTHEUS MEDICAL IMAGING'S COMMITMENT TO NUCLEAR **MEDICINE**







ONDAGE



Courrez la chance de remporter un cellier de 30 bouteilles d'une valeur de 1000 \$.

Pour ce faire, nous vous serions très reconnaissants de bien vouloir prendre quelques minutes de votre temps pour remplir le guestionnaire disponible sur notre site web.

www.lepatient.ca

Nous savons que votre temps est précieux, c'est pourquoi nous avons simplifié le contenu et réduit la présentation du questionnaire autant que possible.

Cette publication est financée par des publicités, il est important pour l'industrie de comprendre vos habitudes de lecture professionnelle en tant que médecins et pharmaciens afin de maximiser la valeur de la publication au bénéfice de toutes les personnes concernées.

> Nous vous remercions de votre collaboration. La direction





François Lamoureux, M.D., M. Sc.

LES AVANCÉES MÉDICO-PHARMACOLOGIQUES

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

L'ANTIMATIÈRE AU SERVICE DE LA MÉDECINE NUCLÉAIRE

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

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

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



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

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

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

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

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

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

La forme externe du détecteur de la caméra TEP ressemble à un tomodensitomètre ou à un appareil de résonance magnétique, mais son fonctionnement est totalement différent. Ces deux derniers appareils produisent surtout des images anatomiques des organes du corps humain.

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

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

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

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

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

douleur et sans effet secondaire identifiable, on repousse encore davantage les barrières diagnostiques et l'on poursuit les cellules cancéreuses jusque dans leur derniers retranchements cellulaires. »

« Ainsi, par une

simple injection

intraveineuse au FDG F-18, sans



RENCONTRE AU SOMMET

Propos recueillis par Marie-Claude Roy

Dr. Jean-Luc Urbain

PRÉSIDENT DE L'ASSOCIATION CANADIENNE DE MÉDECINE NUCLÉAIRE

ORIGINAIRE DE BELGIQUE, LE PROFESSEUR JEAN-LUC URBAIN A PRATIQUÉ LA MÉDECINE NUCLÉAIRE EN BELGIQUE ET AUX ÉTATS-UNIS PENDANT UNE BONNE VINGTAINE D'ANNÉES. DEPUIS SIX ANS, IL TRAVAILLE À LONDON, EN ONTARIO, OÙ IL VIENT DE TERMINER SON TERME COMME CHEF DE SERVICE À L'UNIVERSITÉ DE WESTERN. TITULAIRE D'UN DIPLÔME DE MÉDECINE INTERNE, IL A FAIT SA THÈSE D'AGRÉGATION DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR EN BIOLOGIE MOLÉCULAIRE. AUTEUR DE NOMBREUSES PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES DANS LE DOMAINE DE LA MÉDECINE NUCLÉAIRE, IL EST ÉGALEMENT UN CHERCHEUR RECONNU ET UN CONFÉRENCIER RECHERCHÉ.



Docteur Urbain, la médecine nucléaire vit actuellement une période passablement troublée. Quelles sont les raisons de cette problématique de pénurie du technétium-99m?

Il y a plusieurs raisons à cette problématique de pénurie d'isotopes. D'abord, il faut savoir que la plupart des isotopes à usage médical émanent de la recherche fondamentale en énergie nucléaire. De nos jours, ils sont produits par des réacteurs nucléaires comme celui de Chalk River ou des cyclotrons qui sont en fait des accélérateurs de particules. Découvert en 1938, le technétium-99m est devenu, dès le milieu des années 80, l'isotope de choix en médecine nucléaire diagnostique. Plus de 80 % des examens pratiqués aujourd'hui en médenucléaire utilisent le technétium L'approvisionnement en technétium des laboratoires et services de médecine nucléaire résulte d'une chaîne de production, de raffinement, de conditionnement et de distribution relativement élaborée. Les réacteurs nucléaires sont à la base de cette chaîne et au cœur du problème actuel. À la fin de la Seconde Guerre mondiale et dans les années 50, de nombreux pays ont développé des centrales nucléaires pour leurs besoins énergétiques et recherche nucléaire. Il y a essentiellement cinq réacteurs dans le monde qui produisent des isotopes à usage médical et commercial : le réacteur de Chalk River au Canada (NRU), celui de Petten en Hollande (HFR), le réacteur belge de Mol (BR2), le réacteur français (Osiris) et celui d'Afrique du Sud (SAFARI). Le réacteur canadien produit environ 40 % et celui de Hollande approximativement 30 % de la consommation mondiale. Le réacteur de Chalk River a 52 ans et celui de Petten a 35 ans d'âge. Au cours des années 70, il y a eu une vague antinucléaire à travers le monde. La plupart des gouvernements ont alors cessé leurs plans de développement de centrales nucléaires de remplacement. On se retrouve donc maintenant dans une situation où ces réacteurs ont entre 30 et 50 ans d'ancienneté et commencent à montrer de sérieux signes de faiblesse. Les pénuries successives que nous avons vécues depuis décembre 2007 résultent des défaillances consécutives de ces réacteurs. En particulier ceux de Chalk River et de Petten, qui produisent plus des deux tiers de la consommation mondiale de technétium. Malheureusement, les trois autres réacteurs mentionnés plus haut ne peuvent compenser ce manque de production et ni le nouveau réacteur australien (OPAL) ni le réacteur argentin (CNEA) ne sont actuellement capables de produire des isotopes à usage médical de manière fiable et soutenue. Autrement dit, nous sommes dans une situation de pénurie très sérieuse et probablement prolongée.

Pour faire face à ce défi, qu'est-ce que la communauté canadienne de médecine nucléaire envisage de faire?

Depuis le premier arrêt du réacteur de Chalk River, en décembre 2007, la communauté canadienne de médecine nucléaire a tiré plusieurs fois la sonnette d'alarme. À maintes reprises, nous avons demandé au gouvernement fédéral de commissionner les deux réacteurs qui avaient été prévus pour remplacer celui de Chalk River. Il s'agit des réacteurs Maple I et Maple II. Ce sont des réacteurs qui ont été construits à la fin des années 90 et qui ont été mis partiellement en service au début des années 2000. Apparemment, ces deux réacteurs ont eu quelques problèmes techniques. En mai 2008, de manière unilatérale et sans consultation avec la communauté médicale, le gouvernement fédéral a décidé de terminer le projet Maple I et Maple II. À l'époque, le gouvernement fédéral a invoqué des problèmes techniques insurmontables. Cela n'a jamais vraiment été confirmé par les experts qui ont construit ces réacteurs. Au cours des 14 derniers mois, les communautés médicales et scientifiques, à travers le monde, ont demandé au gouvernement canadien la création d'un comité international pour examiner la vraie situation de ces deux réacteurs. Dans un rapport détaillé analysant les retombées de la pénurie de décembre 2007, notre communauté avait aussi exhorté le gouvernement de prendre les dispositions nécessaires pour assurer un approvisionnement en isotopes venant de l'étranger ainsi que la mise en place d'un processus accéléré pour autoriser l'utilisation de ces isotopes au Canada. En juin dernier, nous avons aussi demandé au gouvernement canadien d'accélérer la mise en place d'une solution alternative pour les applications de médecine en oncologie. Je fais référence au déploiement de la tomographie par émission de positrons, ce qu'on appelle la TEP. Le déploiement de cette technologie au Canada permettrait non seulement de mettre le Canada au niveau des pays industrialisés en matière de qualité des soins, mais aussi d'économiser entre 20 et 25 % du technétium qui fait défaut au stade actuel.

Bien que le technétium-99m soit le plus utilisé des radio-isotopes en médecine nucléaire pour des fins diagnostiques, il existe plusieurs autres radio-traceurs que la médecine nucléaire utilise déjà ou pourrait utiliser pour ses malades. Est-ce une occasion d'accélérer le processus d'accès à ces autres isotopes ?

Partout dans le monde, les départements de médecine nucléaire ont accès à une large panoplie d'isotopes diagnostiques et thérapeutiques. Cela per-

« On se retrouve donc maintenant dans une situation où ces réacteurs ont entre 30 et 50 ans d'ancienneté et commencent à montrer de sérieux signes de faiblesse. Les pénuries successives que nous avons vécues depuis décembre 2007 résultent des défaillances consécutives de ces réacteurs. »

« En juin dernier, nous avons aussi demandé au gouvernement canadien d'accélérer la mise en place d'une solution alternative pour les applications de médecine en oncologie. Je fais référence au déploiement de la tomographie par émission de positrons, ce qu'on appelle la TEP. »

RENCONTRE AU SOMMET (suite)

« Quand j'ai accédé à la présidence de l'Association canadienne de médecine nucléaire, mon premier souci a été d'avoir une approche pancanadienne. En analysant la situation de la médecine nucléaire à travers le Canada et les services rendus aux patients, le Québec m'a semblé un modèle qui devrait être suivi dans le reste du Canada.»

met d'atténuer relativement aisément l'effet d'une pénurie en technétium. Ce n'est pas le cas au Canada où la bureaucratie et la lenteur avec laquelle Santé Canada procède pour autoriser l'utilisation d'isotopes alternatifs est sidérante. Toutefois, il est très intéressant de constater que récemment, lors d'une pénurie en iode 131, utilisé pour le traitement des cancers thyroïdiens, il n'a fallu gu'une semaine au gouvernement pour approuver un arrivage d'iode 131 provenant de l'Afrique du Sud. Dans l'ensemble, la communauté médicale perçoit Santé Canada davantage comme une barrière plutôt qu'un facilitateur pour l'approbation d'isotopes médicaux qui sont indispensables à la santé des Canadiens.

Depuis les trois dernières années, le Québec et la France ont entrepris un déploiement accéléré de la technologie clinique de la tomographie par émission de positrons. Pourquoi le reste du Canada ne le fait-il pas?

La sagesse des dirigeants québécois a fait en sorte qu'ils ont adopté le modèle européen pour la médecine nucléaire. Le modèle européen permet un accès rapide aux soins de santé. Il a permis également le développement de technologies variées visant à fournir une gamme complète et de qualité de services médicaux aux citoyens européens. La tomographie par émission de positrons en est un très bon exemple. Cette technique permet d'établir le diagnostic de très nombreux cancers avec une fiabilité remarquable. Elle permet également de vérifier rapidement l'efficacité des traitements des maladies cancéreuses. Malheureusement, l'Ontario a, depuis plus de 10 ans, pratiqué une politique de refus basée sur des arguments médicaux et scientifiques qui ne tiennent pas debout. Le reste du Canada attend de voir ce qui se passe en Ontario pour décider de la trajectoire à suivre. Pour vous donner une idée du retard canadien dans ce domaine, il est bon de savoir que la Belgique, dès 1990, a autorisé l'utilisation et le remboursement de la tomographie par émission de positrons pour le diagnostic et le suivi des patients cancéreux. Le Canada a donc un retard de plus de 20 ans sur l'Europe et de 10 ans sur les États-Unis.

Le Québec semble dans une position enviable en ce qui a trait à la médecine nucléaire. On y compte 54 départements cliniques de médecine nucléaire, trois programmes de résidence avec 15 résidents inscrits, une école de formation de technologues la plus moderne au monde avec 80 technologues en formation dans un programme spécifique de trois années. Sans parler de son déploiement accéléré de la TEP et la mise à niveau de ses départements en SPECT-TDM. Est-ce vraiment le cas et comment s'arriment les relations de



l'Association canadienne avec l'Association québécoise des médecins spécialistes en médecine nucléaire ?

D'origine belge et ayant vécu les problèmes communautaires belges entre les Flamands et les Wallons, je suis très sensible à cet aspect. Quand je suis arrivé au Canada, j'ai été très surpris de constater qu'il y avait très peu de contacts entre la communauté québécoise de médecine nucléaire et le reste du Canada. Quand j'ai accédé à la présidence de l'Association canadienne de médecine nucléaire, mon premier souci a été d'avoir une approche pancanadienne. En analysant la situation de la médecine nucléaire à travers le Canada et les services rendus aux patients, le Québec m'a semblé un modèle qui devrait être suivi dans le reste du Canada. L'Association canadienne de médecine nucléaire a alors forgé un partenariat exemplaire avec l'Association québécoise de médecine nucléaire. En mai 2007, l'Association québécoise de médecine nucléaire a décidé de joindre l'Association canadienne des médecins nucléaristes. Le Québec ayant plus de 10 ans d'avance dans le domaine de la médecine nucléaire sur les autres provinces, ce partenariat historique va grandement faciliter la mise à niveau des services de médecine nucléaire dans le reste du Canada.

On parle beaucoup de la TEP ces temps-ci. Qu'en est-il du déploiement en médecine nucléaire de la scintigraphie hybride SPECT-TDM, de l'aspect thérapeutique de la médecine nucléaire et de la médecine moléculaire ?

La médecine nucléaire permet l'analyse du fonctionnement des organes dans le corps humain. La radiologie permet de définir les structures et l'anatomie des organes. Les deux approches sont complémentaires. Depuis environ 10 ans, les fabricants

« Le Québec, s'il ne met pas en place les garde-fous nécessaires, pourrait voir une dilution de son expertise dans le domaine. »

d'appareils de médecine nucléaire produisent des scanners hybrides permettant d'avoir des informations simultanées et en temps réel sur la fonction et l'anatomie des organes du corps humain. Le SPECT-TDM est une approche très importante pour l'amélioration des diagnostics des maladies cardiaques, cancéreuses, musculo-squelettiques, pour la précision des interventions chirurgicales et pour le suivi des malades en général.

Avec la mise en place d'ententes bilatérales de mobilité professionnelle entre le Québec, la France et l'Ontario, quel impact cela pourraitil avoir pour la médecine nucléaire tant académique que clinique ?

Cela aura un impact très important. Je pense que c'est une très bonne nouvelle pour l'Ontario. Les Ontariens vont pouvoir bénéficier de l'expertise des Québécois en médecine nucléaire. Mon souci pour le Québec, c'est que la spécialité de médecine nucléaire en Ontario n'est pas aussi bien définie qu'au Québec. Le Québec, s'il ne met pas en place les garde-fous nécessaires, pourrait voir une dilution de son expertise dans le domaine. L'ouverture vers la France est une excellente solution pour favoriser les échanges médicaux et scientifiques, maintenir et améliorer les services rendus aux patients et continuer le développement de la spécialité de médecine nucléaire au Québec et au Canada.

Quels sont les grands défis qui attendent la médecine nucléaire canadienne à court et à moyen terme ?

Le premier est évidemment celui de la pénurie d'isotopes. On peut espérer que cette pénurie va se résoudre au cours des prochains mois. Je ne suis ni pessimiste ni optimiste, mais plutôt réaliste. Le deuxième défi pour la communauté canadienne de médecine nucléaire est de mettre l'ensemble des services de médecine nucléaire au niveau du Québec et de la France en matière d'accès aux nouvelles technologies, par exemple la TEP, et au niveau mondial en ce qui concerne l'accès aux nouveaux radio-isotopes diagnostiques et thérapeutiques disponibles. Le troisième défi, c'est d'endiguer la vague qui vient des États-Unis où la priorité des centres diagnostiques est essentiellement basée sur l'imagerie anatomique et non pas sur l'imagerie fonctionnelle. Dans ce domaine, le Québec est vraiment la bouée de secours de la spécialité et le garant de la qualité des soins aux patients. La médecine nucléaire est l'outil indispensable pour fournir, de manière non invasive, les informations sur le bon (ou mauvais) fonctionnement des organes du corps humain. Elle est aussi la pierre angulaire de l'imagerie moléculaire qui permet de documenter et de visualiser l'expression des gènes dans les cellules. Elle représente aussi un élément très important pour

le développement et l'implantation de la médecine personnalisée. Le Canada a vraiment besoin d'une médecine nucléaire forte pour pouvoir embarquer sur la médecine du 21° siècle qui sera basée essentiellement sur le génome humain.

En terminant, quel serait votre plus grand souhait pour la médecine nucléaire ?

Voilà bientôt trente ans que je me suis engagé dans la médecine nucléaire. Elle m'a apporté de nombreuses satisfactions. À travers les moments difficiles que nous vivons actuellement, il est très rassurant de voir que notre communauté est faite de gens innovateurs et de chercheurs dont le souci majeur est d'améliorer les soins aux patients. Mon rêve serait que la médecine nucléaire se transforme rapidement en imagerie et thérapie moléculaire et joue un rôle prépondérant et privilégié dans la médecine personnalisée du 21e siècle. C'est un rêve qui est réalisable dans les années qui viennent si nous le voulons.

« Le Canada a vraiment besoin d'une médecine nucléaire forte pour pouvoir embarquer sur la médecine du 21° siècle qui sera basée essentiellement sur le génome humain. »



Maxine Sun RSc



Pierre I. Karakiewicz 1-2 MD, CSPQ, FRCS(C)



Paul Perrotte 2 MD, CSPQ, FRCS (C)

¹ Investigateur clinique ² Uro-oncologue, professeur agrégé Université de Montréal

TRAITEMENT **DU CANCER DU REIN**

e cancer du rein occupe le sixième et dixième rang par rapport à l'incidence et la mortalité, respectivement. Environ 66 % des patients atteints du cancer du rein survivent les cinq premières années après le diagnostic. Le cancer du rein est donc plus agressif que certains autres cancers urologiques. Par exemple, le cancer du testicule est associé à une survie de 5 ans de 96 % et la survie des individus atteints du cancer de la prostate est de 95 % à 5 ans.1

Le taux estimé de survie du cancer du rein est moins favorable que celui des cancers du testicule ou de la prostate et il s'explique par l'agressivité extrême des tumeurs du rein localement avancées ou métastatiques. Par exemple, avant la venue des nouveaux traitements antiangiogéniques, le stade métastatique était associé à une survie médiane de 10 mais

Malgré un pronostic désastreux pour les tumeurs métastatiques, les tumeurs localisées (stades T1 ou même T2) sont associées à une survie qui dépasse 90 % à 5 ans. Donc, il est très important de bien évaluer l'agressivité de la tumeur et d'ajuster le traitement en fonction de celle-ci ainsi qu'en fonction des caractéristiques du patient (âge et comorbidités).

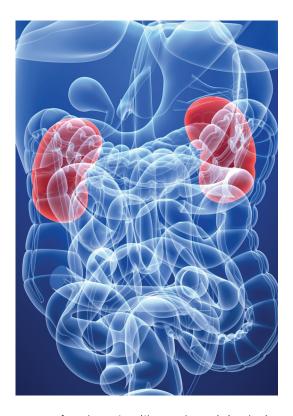
FACTEURS DE RISQUE

Le tabagisme actif et passif est un facteur de risque établi.2 L'obésité (l'indice de masse corporelle élevé)3, ainsi que l'hypertension4 sont aussi impliqués. Les fruits et légumes peuvent avoir un effet protecteur.⁵ Finalement, le cancer du rein est plus fréquent chez les patients atteints d'une insuffisance rénale et de maladies rénales kystiques.6 Malgré l'existence de ces quelques facteurs de risque établis, la plupart des patients se présentent sans aucun facteur de risque identifiable.

ÉVALUATION INITIALE ET GESTION DE TRAITEMENT DU CANCER DU **REIN LOCALISÉ**

DIAGNOSTIC ET CLASSIFICATION DES CCR

L'incidence du cancer du rein localisé augmente en partie dû à l'utilisation très répandue des imageries médicales, tel que l'échographie ou tomodensitométrie abdominales. La majorité (50-60 %) des tumeurs rénales nouvellement diagnostiquées sont asymptomatiques et reposent sur une décou-



verte fortuite à l'imagerie abdominale. Anciennement, la présence d'une masse solide sur échographie abdominale ou d'une masse rehaussant sur tomodensitométrie abdominale était considérée comme un diagnostic d'une tumeur maligne. Cependant, les études récentes démontrent que 25 %, ou même plus de masses rénales solides ne sont pas des adénocarcinomes. Également, certains adénocarcinomes peuvent ne pas nécessiter une exérèse chirurgicale. Donc une consultation urologique auprès d'un urologue spécialisé dans le traitement des tumeurs rénales s'impose afin d'éviter le sur-traitement ou un traitement sous optimal, selon les caractéristiques tumorales et celles du patient.

Il est de plus en plus rare que les patients se présentent avec un ou plusieurs éléments de la triade associés avec le cancer du rein : douleurs lombaire. hématurie et masse abdominale. Ces signes sont considérés comme symptômes locaux et leur présence ajoute à la gravité du pronostic, même parmi les stades localisés. Certains patients se présentent avec une diminution de l'état général, perte de poids ou anémie. Ces symptômes sont ainsi dits systémiques et sont associés avec un pronostic encore moins favorable. Les symptômes locaux

peuvent être présents malgré une maladie localisée (T1a, N0, M0). De plus, les symptômes systémiques peuvent être présents chez des patients sans évidence de métastases à distance. Dans ces cas, un bilan métastatique pourrait être redemandé dans un intervalle rapproché (6 semaines).

Parmi les patients contemporains, environ 10-15 % auront des métastases (M1) à distance lors du diagnostic initial et environ 30-35 % auront des métastases ganglionnaires (N1-2). Les autres (50-60 %) seront porteurs des stades localisés (T1-3).7 Il est extrêmement rare que la tumeur rénale envahisse les organes adjacents (T4). L'extension de la tumeur est évaluée selon la classification TNM 20028 (Tableau 1) et l'imagerie abdominale (tomodensitométrie et radiographie du poumon) est adéquate pour les stades cliniques T1a et T1b. Pour les stades T2, une tomodensitométrie thoracique devrait être fortement considérée. Pour les stades T3, une tomodensitométrie thoracique devrait être effectuée.

RÔLE D'UNE BIOPSIE RÉNALE

La biopsie est de plus en plus fréquemment utilisée pour éliminer les pathologies bénignes telles que l'oncocytome, l'angiomyolipome ou la pyélonéphrite xantogranulomateuse. Ces lésions bénignes ressemblent aux tumeurs solides lors des imageries abdominales. Toutefois, elles ne sont pas associées à un potentiel localement malin ou métastatique. La biopsie est presque 100 % fiable pour distinguer entre le bénin et le malin.9, 10 La biopsie peut également aider à classifier la lignée histologique : tumeur sarcomatoïde vs. à cellules claires vs. à cellules chromophobes vs. à cellules papillaires, dont un potentiel métastatique en ordre décroissant, ainsi que du grade de la tumeur (grade Fuhrman I-IV). Le type de traitement peut alors dépendre de la lignée histologique et du grade.11, 12

OPTIONS THÉRAPEUTIQUES

Stade T1a: Tumeurs de ≤4 cm (figure 1)

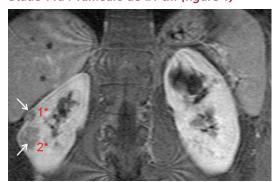


Fig. 1. Tumeurs rénales multiples T1a situées au pôle moyen 1* et inferieur 2* du rein droit.

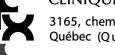
• néphrectomie partielle laparoscopique ou ouverte est recommandée (figure 2AC)13

Tableau 1. Système de stadification du cancer du rein habituel: classification du tumeur (taille du tumeur primitive), des nodes (nombre de ganglions lymphatiques régionaux) et des métastases (propagation du cancer) (TNM).

	1	Tumeur <7cm limitée au rein	
T		а	≤4cm
		b	4.1-7.0 cm
	2	Tumeur >7cm limitée au rein	
	3	а	Atteinte de la graisse périrénale et/ou de la surrénale par contiguïté
		b	Atteinte de la veine rénale ou de la veine cave sous-diaphragmatique
		С	Atteinte de la veine cave sus-diaphragmatique
	4	Tumeur qui s'étend au-delà du fascia de Gerota	
N	0	Absence de ganglion métastatique	
	1	Un ganglion métastatique	
	2	Plusieurs ganglions métastatiques	
M	0	Absence de métastase	
	1	Métastases a distance	

• ablation par radiofréquence (ARF), la cryothérapie ou la surveillance active sont des options pour les patients avec une espérance de vie limitée ou chez les individus avec des comorbidités multiples.14, 15

La néphrectomie partielle ou radicale représente la seule thérapie à visée curative pour le cancer du rein localisé. La néphrectomie par la voie laparoscopique est moins morbide que la chirurgie ouverte et devrait être considérée si l'expertise est disponible. La néphrectomie partielle laparoscopique ou



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 O stéodensitométrie Échographies Infiltrations Lavement baryté Transit digestif/repas baryté Transit du grêle Mammographie diagnostique

Radiographies générales (sans rendez-vous)



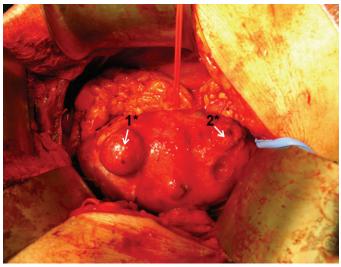


Fig. 2A. Tumeurs rénales multiples. La plus volumineuse étant située au pôle supérieur 1* et la seconde au pôle inférieur 2*.



Fig. 2B. L'apparence du rein après la résection.

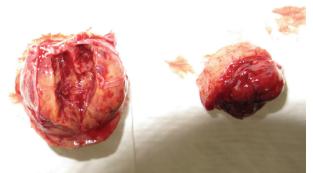


Fig. 2C. L'apparence des masses tumorales reséquées.

ouverte diminue le risque d'insuffisance rénale et d'autres problèmes de santé qui peuvent en découler. 16, 17 Certaines tumeurs localisation centrale (figure 3) au niveau du parenchyme rénal peuvent nécessiter une néphrectomie radicale.

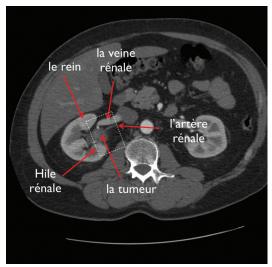


Fig. 3. Tumeur centrale.

Stade T1b: Tumeurs entre 4,1 a 7,0 cm (T1b)

- néphrectomie partielle par voie ouverte ou laparoscopique
- néphrectomie radicale si la néphrectomie partielle n'est pas techniquement faisable ou si l'expertise n'est pas disponible.

La néphrectomie partielle est aussi efficace que la néphrectomie radicale pour les stades T1b. L'avantage de la néphrectomie partielle est la préservation de la fonction rénale et la prévention des effets secondaires reliés à l'insuffisance rénale. Malgré ses avantages, la néphrectomie partielle ne peut pas être offerte à tous les patients porteurs de tumeurs rénales de stade T1b. Tout comme pour les tumeurs de stade T1a, les tumeurs centrales ne sont souvent pas amendables à une néphrectomie partielle.

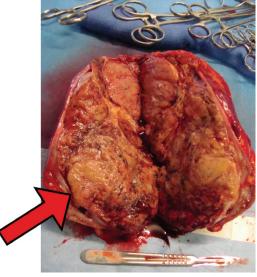


Fig. 4. Tumeur de 9 cm située au pôle inférieur du rein droit (T2).

Stades T2-4 (figure 4)

 néphrectomie radicale par voie ouverte ou laparoscopique.¹⁸

La néphrectomie par la voie ouverte ou laparoscopique est le traitement standard pour les tumeurs de stade T2-4. La néphrectomie ouverte est habituellement pratiquée lors d'un doute de tumeurs localement avancées (T3 - T4), car la résection des organes adjacents peut être nécessaire.

 Un thrombus tumoral peut accompagner les tumeurs rénales (figure 5). Une résection complète nécessite une approche à cœur ouvert et est normalement effectuée conjointement avec une équipe de chirurgie cardiaque.

TRAITEMENT ADJUVANT

Il n'existe aucune donnée probante pour confirmer l'efficacité du traitement adjuvant dans le cancer du rein à haut risque (T2-4, grades Fuhrman III et IV). Cependant, les études sont en cours, où mêmes les patients porteurs de tumeurs de stade T1b avec grades agressifs (3 ou 4) peuvent être recrutés.

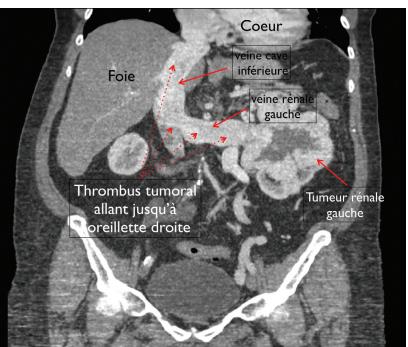


Fig. 5. Thrombus tumoral.

IMAGERIE DES PIONNERS

simple. rapide. efficace.

dépistage cancer colon cancer can x scan mer credi mer credi

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

imageriedespionniers.com 1-888-581-1424



LE RÔLE DE LA LYMPHADÉNECTO-MIE LORS DE LA NÉPHRECTOMIE

La lymphadénectomie (curage ganglionnaire) est optionnelle pour les tumeurs non métastatiques (NOMO) **(figure 6)**. Toutefois, le risque de métastases augmente avec la taille de la tumeur et du grade. Donc, pour les tumeurs de stade T2 ou plus, une lymphadénectomie devrait être considérée même en l'absence de ganglions palpables ou

radiographiquement suspects. ¹⁹ La lymphadénectomie devient obligatoire en présence de ganglions radiographiquement ou palpablement suspects. Son rôle est toutefois principalement diagnostique et le bénéfice de survie n'a pas été prouvé dans des études randomisées. Toutefois, les séries d'études non randomisées suggèrent un avantage de survie si la lymphadénectomie est pratique. En présence de métastases ganglionnaires, la lymphadénectomie (résection complète de métastases ganglionnaires prouvées) représente un facteur pronostique favorable prouvé.

L'étendue de la lymphadénectomie pour fin de stadification se limite à la zone péri hilaire **(figure 3)**. La lymphadénectomie élargie inclut des ganglions situés entre la veine cave et l'aorte, ainsi que du côté controlatéral des grands vaisseaux. Ce type de lymphadénectomie peut être considéré en présence de ganglions suspects ou en présence de métastases ganglionnaires établies. Sa morbidité peut dépasser celle de la néphrectomie. Donc les lymphadénectomies élargies, ainsi que les néphrectomies pour des tumeurs rénales localement avancées (T3-4), devraient être effectuées dans des centres avec une expertise adéquate

metastases ganglionnaires établies. Sa morbidite peut dépasser celle de la néphrectomie. Donc les lymphadénectomies élargies, ainsi que les néphrectomies pour des tumeurs rénales localement avancées (T3-4), devraient être effectuées dans des centres avec une expertise adéquate. LE CANCER DU REIN NON RÉSÉQUABLE ET MÉTASTATIQUE Deux types de traitements peuvent être offerts

aux patients atteints du cancer du rein métastati-



14 LE PATIENT Vol. 3, nº3

que ou non réséquable : la néphrectomie et le traitement systémique (les antiangiogéniques). Le bénéfice de survie pour la néphrectomie dans le contexte métastatique se situe entre 3 et 10 mois et a été prouvé dans des études randomisées. Lors de la néphrectomie, le rein, ainsi que toutes les lésions métastatiques, devraient être réséqués. Les métastases pulmonaires, hépatiques ou cérébrales représentent des cibles potentielles. L'agressivité du traitement chirurgical a diminué depuis l'arrivée des antiangiogéniques. Toutefois, quand une néphrectomie est contemplée, elle devrait inclure la résection de toutes les lésions abdominales dans la mesure où c'est possible et raisonnable. Par exemple, une résection pancréatique partielle, une colectomie partielle, une splénectomie ou même une hépatectomie partielle peut être envisagée.

Toutefois, l'approche contemporaine peut aussi consister en un traitement antiangiogénique suivi d'une néphrectomie. Présentement, des essais cliniques randomisés évaluent les bénéfices d'une séquence de traitements antiangiogéniques suivis d'une néphrectomie vs. les bénéfices d'une néphrectomie suivie de traitements antiangiogéniques. Plusieurs études randomisées évaluent les bénéfices de néphrectomie dans le contexte métastatique (antiangiogénique seul vs. néphrectomie et antiangiogénique). En attendant les résultats de ces études, le consensus au Canada et en Amérique du Nord est d'offrir la néphrectomie comme traitement de première ligne aux patients avec un bon statut de performance (Eastern Cooperative Oncology Group performance status 0 ou 1 : aucune restriction ou incapable d'effectuer des activités physiquement exigeantes, mais capable d'accomplir des travaux légers ou des activités sédentaires).

Plusieurs études ont démontré qu'une néphrectomie partielle peut être envisagée, même dans le contexte métastatique. La laparoscopie peut aussi être applicable dans le contexte métastatique, autant pour une néphrectomie radicale que pour une néphrectomie partielle. Après une néphrectomie, un traitement antiangiogénique de première ligne est habituellement débuté, sauf chez les patients où la maladie est réséquée de façon complète.

LES TRAITEMENTS ANTIANGIOGÉNIQUES (FIGURE 7)20

Cinq nouvelles molécules antiangiogéniques ont démontré une efficacité par rapport à la survie globale (temsirolimus²¹) ou par rapport à la survie sans progression (sunitinib²², sorafenib²³, temsirolimus²¹, bevacizumab²⁴ et everolimus²⁵) auprès des patients avec des tumeurs rénales métastatiques. Le sunitinib a démontré le plus d'efficacité par rapport aux autres antiangiogéniques (11 vs. 6 mois de survie sans progression comparé à l'interféron) et représente le traitement standard en première ligne. Le

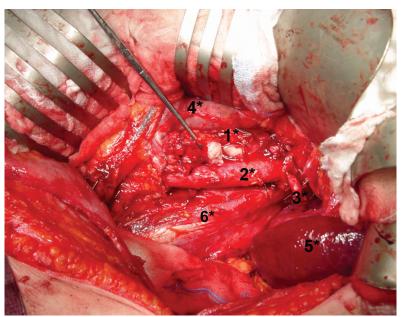


Fig. 6. L'apparence de métastases ganglionnaires interaortico-caves 1*. L'aorte 2* et l'artère rénale gauche 3* sont sur la partie inférieure. La veine cave 4* se trouve sous l'écarteur. La rate est située dans la partie inférieure droite 5*. Le muscle psoas se trouve entre l'aorte et la rate 6*.

Clinique radiologique udet

- 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

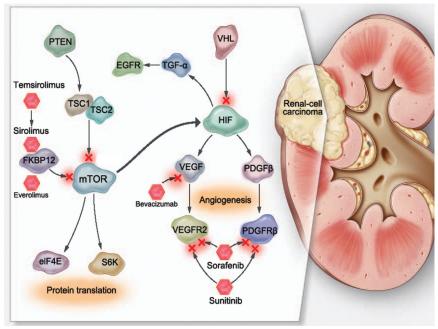


Fig. 7. Les voies moléculaires de l'angiogenèse tumorale et des nouvelles approches thérapeutiques ciblées en cancer du rein.

temsirolimus est particulièrement efficace chez les patients qui sont porteurs des tumeurs rénales avec plusieurs caractéristiques défavorables.

Récemment, le bénéfice par rapport à la survie sans progression a aussi été démontré pour everolimus. Celui-ci est maintenait utilisé comme traitement standard en deuxième ligne, après l'échec de sunitinib.

Malgré la disponibilité de plusieurs antiangiogéniques au Canada (sunitinib, sorafenib, temsirolimus et everolimus), l'observation peut aussi être envisagée pour les patients asymptomatiques avec une maladie à progression lente.

Les antiangiogéniques devraient être prescrits par des cliniciens avec de l'expertise dans le traitement du cancer du rein métastatique et seulement par les individus qui possèdent une expertise dans le traitement de leurs effets secondaires.

CONCLUSION

Le cancer du rein localisé (T1a et T1b) est hautement curable. Les précautions doivent être prises en compte afin de minimiser les effets secondaires des traitements. L'insuffisance rénale représente l'effet secondaire principal. La néphrectomie partielle laparoscopique ou ouverte est le traitement de choix pour les stades localisés T1a et T1b. La néphrectomie radicale représente le traitement de choix pour presque tous les autres stades, incluant la maladie métastatique. Les molécules antiangiogéniques sont le traitement standard pour les patients métastatiques. Leur efficacité a été prouvée autant en première qu'en deuxième ligne.

« Le cancer du rein occupe le sixième et dixième rang par rapport à l'incidence et la mortalité, respectivement. »

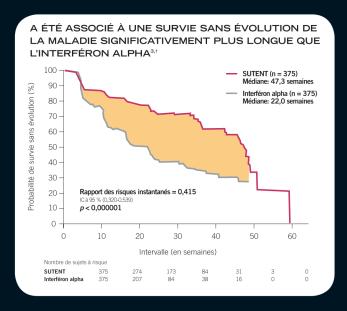
Bibliographie

- Canada Cancer Society: National Cancer Institute.: Canadian Cancer Statistics. National Cancer Institute in Canada, Toronto, 2009
- Hunt J. D., van der Hel, O. L., McMillan, G. P. et al.: Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. International Journal of Cancer, 114: 101, 2005
- 3. Bjorge T., Tretli, S., Engeland, A.: Relation of height and body mass index to renal cell carcinoma in two million Norwegian men and women. American Journal of Epidemiology, 160: 1168, 2004
- McLaughlin J. K., Chow, W. H., Mandel, J. S. et al.: International renal-cell cancer study VIII. Role of diuretics, other anti-hypertensive medications and hypertension, International Journal of Cancer, 63: 216, 1995
- van Diji B. A., Schouten, L. J., Kiemeney, L. A. et al.: Vegetable and fruit consumption and risk of renal cell carcinoma: results from the Netherlands cohort study. International Journal of Cancer, 113: 451,
- 6. Ishikawa I., Saito, Y., Asaka, M. et al.: Twenty-year follow-up of acquired renal cystic disease. Clinical Nephrology, 59, 2003
- Karakiewicz P. I., Suardi, N., Capitanio, U. et al.: A preoperative prognostic model for patients treated with nephrectomy for renal cell carcinoma. European Urology, 55: 287, 2008
- Sobin L. H., Wittekind, C.: NM classification of malignant tumours. New Jersey: John Wiley & Sans, 2002
- Volpe A., Kachura, J. R., Geddie, W. R. et al.: Techniques, safety and accuracy of sampling of renal tumors by fine needle aspiration and core biopsv. Journal of Urology, 178: 379, 2007
- 10. Lane B. R., Samplaski, M. K., Herts, B. R. et al.: Renal mass biopsy a renaissance? Journal of Urology, 179: 20, 2008
- 11. Capitanio U., Cloutier, V., Zini, L. et al.: A critical assessment of the prog-nostic value of clear cell, papillary, and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study. British Journal of Urology international, 103: 1496, 2009
- 12. Fuhrman S. A., Lasky, L. C., Limas, C.: Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. The American Journal of Surgical Pathology, 6: 655, 1982
- 13. Zini L., Perrotte, P., Capianio, U. et al.: Radical versus partial nephrectomy. Cancer, 115: 1465, 2009
- 14. Gervais D. S., Arellano, R. S., McGovern, F. J. et al.: Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: part 2, lessons learned with ablation of 100 tumors. AJR AM Journal of Roentgenol, 185, 2005
- 15. Mattar K., Basiuk, J., Finelli, A. et al.: Active surveillance of small renal masses: a prospective multi-centre Canadian trial. European Journal of Urology, 7: 309, 2008
- 16. Novick A. C.: Laparoscopic and partial nephrectomy. Clinical Cancer Research, 10: 6322, 2004
- 17. Huang W. C., Levey, A. S., Serio, A. M.: Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumors: a retrospective cohort study. Lancet Oncology, 7, 2006
- Jeldres C., Patard, J. J., Capianio, U. et al.: Partial versus radical nephrec-tomy in patients with adverse clinical or pathologic characteristics. Urology, 73: 1300, 2009
- 19. Capitanio U., Jeldres, C., Patard, J. J. et al.: Stage-specific effect of nodal metastases on survival in patients with non-metastatic renal cell carcinoma. British Journal of Urology International, 103: 33, 2009
- 20. Brugarolas J.: Renal-Cell carcinoma Molecular Pathways and therapies. New England Journal of Medicine, 356: 185, 2007
- 21. Hudes G., Carducci, M., Tomczak, P. et al.: Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal cell carcinoma. New England Journal of Medicine, 356: 2271, 2007
- 22. Motzer R. J., Huston, T. E., Tamczak, P. et al.: Sunitib versus interferon alfa in metastatic renal cell carcinoma. New England Journal of Medicine, 356: 115, 2007
- 23. Escudier B., Eisen, T., Stadler, W. M. et al.: Sorafenib in advanced clear cell renal cell carcinoma. New England Journal of Medicine, 356: 125, 2007
- 24. Escudier B., Pluzanska, A., Koralewski, P. et al.: Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma. Lancet Oncology, 370: 2103, 2007
- 25. Motzer R. J., Escudier, B., Oudard, S. et al.: Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet, 372: 449, 2008



"SUTENT™: UN INHIBITEUR DE LA TYROSINE KINASE POUR LA VOIE ORALE QUI AGIT SUR PLUSIEURS RÉCEPTEURS³

Le sunitinib (SUTENT) est la norme en matière de soins de première intention dans les cas d'adénocarcinome rénal métastatique pour lesquels le pronostic est favorable ou intermédiaire¹.



- † Résultats d'une analyse provisoire des données issues d'un essai multicentrique de phase III à répartition aléatoire, mené à l'échelle internationale. Les patients ont reçu soit 50 mg de SUTENT, une fois par
 jour selon un schéma cyclique de 4 semaines de traitement suivies de 2 semaines de repos (n = 375),
 soit l'interféron alpha administré par voie sous-cutanée à arison de 9 MUI, 3 fois par semaine (n = 375),
 jusqu'à la reprise évolutive du cancer ou au retrait de l'essai. Le paramètre principal était la survie sans
 évolution et les paramètres secondaires comprenaient le taux de réponse objective selon les critères
 RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), la survie globale et l'innocuité.
- posqua la reprise evolutive du Cancer du au renat de l'essai. Le parametre principal etant la survie sais évolution et les paramètres secondaires comprenaient le taux de réponse objective selon les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), la survie globale et l'innocuité.

- Augmentation de plus du double de la durée médiane de la survie sans évolution
- 47,3 semaines dans le groupe SUTENT vs. 22,0 semaines dans le groupe interféron alpha (IC à 95 % : 42,6–50,7 et 16,4–24,0, respectivement [p < 0.000001])^{3,†}
- Taux de réponse objective 4 fois plus élevé
- 27,5 % dans le groupe SUTENT vs. 5,3 % dans le groupe interféron alpha (IC à 95 % : 23,0–32,3 et 3,3–8,1, respectivement [p < 0,0001])^{3,†}
- ► Tableau d'effets indésirables acceptable³
- Les effets indésirables les plus fréquents, signalés chez ≥ 10 % des patients recevant SUTENT pour un adénocarcinome rénal métastatique jamais traité (n = 375) (quel que soit le degré de gravité, par rapport à l'interféron alpha [n = 360]) ont été la fatigue (50,9 % vs. 51,1 %), la diarrhée (53,1 % vs. 12,5 %), les nausées (44,3 % vs. 33,3 %), la dysgueusie (42,1 % vs. 13,6 %), la dyspepsie (25,6 % vs. 3,1 %), la stomatite (25,1 % vs. 1,7 %), l'anorexie (25,6 % vs. 26,1 %), l'hypertension (23,7 % vs. 1,1 %), les vomissements (24,0 % vs. 10,0 %), les éruptions cutanées (22,7 % vs. 7,3 %), l'inflammation muqueuse (20,0 % vs. 1,1 %) et le syndrome mains-pieds (20,3 % vs. 0,6 %). Les effets indésirables de degré 3 ou 4 les plus courants (survenus chez ≥ 10 % des patients traités par SUTENT) ont été l'hypertension (8,3 % vs. 0,3 %), la fatigue (7,2 % vs. 11,7 %), la thrombopénie (6,6 % vs. 0 %), la neutropénie (6,7 % vs. 2,5 %) et le syndrome mains-pieds (5,1 % vs. 0 %)³.
- ➤ La survie médiane sans évolution a été estimée à 48,3 semaines dans le groupe SUTENT et à 31,3 semaines dans le groupe interféron alpha³.

Pour le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique (ARM) à cellules claires, SUTENT a fait l'objet d'une autorisation de commercialisation conditionnelle dans l'attente des résultats d'études permettant d'attester ses bienfaits cliniques. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation.



Indiqué en première intention dans le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique².

-Renseignements importants concernant l'innocuité³ -

- On a observé des cas d'hémorragie tumorale liée au traitement chez des patients traités par SUTENT.
- Des baisses de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) ont été signalées. On doit envisager de procéder à des évaluations initiales et périodiques de la FEVG.
- Il faut surveiller les patients traités par SUTENT, afin de déceler toute apparition d'une hypertension et de la traiter. Les patients dont l'hypertension n'est pas maîtrisée ne doivent pas être traités par SUTENT.
- SUTENT n'a pas fait l'objet d'études auprès de patients souffrant de dysfonctionnement rénal ou hépatique grave.
- De rares cas de myopathie et/ou de rhabdomyolyse ont été signalés.
- Contre-indiqué chez la femme enceinte et en cas d'hypersensibilité au malate de sunitinib ou à l'un des autres ingrédients de SUTENT.

Veuillez consulter le résumé des renseignements posologiques pour obtenir plus d'information.

SUTENT™, C.P. Pharmaceuticals International C.V. / Pfizer Canada Inc., licencié
© 2009 Pfizer Canada Inc.
Kirkland (Québec) H9J 2M5









Voir le résumé des renseignements



Denis Durand, associé principal chez Jarislowsky Fraser Itée

« Les conseillers en placements doivent tous être enregistrés auprès de l'Autorité des marchés financiers, sur une base personnelle et sur la base de l'entreprise qui les emploie. Il est donc facile de vérifier auprès de l'AMF et en fonction de quelles qualifications le conseiller est enregistré. »

SAUVONS LES CONSEILLERS!

POURQUOI DONNER a dernière année fut particulièrement fruc-SA VIE, ALORS QU'IL tueuse en révélations de toutes sortes concer-**NE S'AGIT QUE** nant la gestion des placements en valeurs **DE CONFIER SES** mobilières en Amérique. Les fraudes les plus mar-**PLACEMENTS** quantes pour les investisseurs québécois ont certes 01010101010001000010 Dans les exemples été celles perpétrées par Bernard Madoff, Vincent précités, la plu-Lacroix et, plus récemment, Earl Jones. Celles de part des investis-Bernard Madoff et Earl Jones étaient édifiées grâce seurs ne désià l'utilisation d'un procédé de Ponzi, du nom de ce 00000000 fraudeur américain qui vécut de 1882 à 1949. Le raient que confier procédé consistait à attirer des investisseurs en leur la gespromettant des rendements plantureux à court tion terme, lesquels étaient financés par l'apport en capital des nouveaux investisseurs subjugués par cet investissement hors pair. Bien sûr le nombre grandissant des participants nécessite la venue d'un nombre exponentiel de nouveaux investisseurs jusqu'à ce que la pyramide s'écroule. Dans l'utilisation de ce procédé, les mêmes constantes se retrouvent : les investisseurs ne connaissent pas la description des placements qu'ils devraient supposément détenir et reçoivent généralement un revenu fixe qui ne correspond en rien à la fluctuation des taux d'inté-237235882745 rêt ou des dividendes sur des actions. Quant à Vincent Lacroix, ce dernier n'a que bêtement pigé dans les fonds communs qu'il gérait pour le compte de ses investisseurs, sans que les autorités règlementaires ou les fournisseurs de services, gardiens de valeurs et services professionnels, n'y voient matière à inquiétude besoin de vérifica-ONDRED DOMANES TITLE tion diligente. Pourtant, la RED STATES OF AVERIGA question peut être très simple. HELDSHAMES OF A DIE HB 30582351

de leurs placements afin d'en obtenir un rendement raisonnable. Ainsi, si vous détenez un portefeuille composé de valeurs mobilières, nul n'est besoin de donner une procuration à un conseiller sur tous vos comptes bancaires. Il ne s'agit que d'octroyer une procuration à votre conseiller en placements qui lui permettra d'autoriser le règlement des transactions pour votre compte et seulement ces transactions, donc d'accepter la livraison de titres contre paiement dans votre compte, si cette transaction correspond aux volontés de votre conseiller en fonction de votre politique de placements. Votre conseiller n'a alors nul besoin d'une procuration sur votre compte d'entreprise ou personnel pour soutirer des fonds pour ses propres nécessités ou entreprises personnelles. En contrepartie, si vous détenez vos

valeurs chez un fiduciaire (courtier ou société de fiducie), vous recevez toujours un rapport périodique sur l'état de vos placements qui confirme ce que vous détenez et d'où proviennent les revenus qui vous sont versés.

> Si l'on peut faire référence à Earl Jones Corporation, certains des investisseurs avaient confié à Earl Jones une procuration de leur compte personnel pour payer des

> > factures d'utilités communes, telles que les comptes d'Hydro Québec, Gaz Métropolitain et même paiements intérimaires aux ministères du revenu.

> > > Cette procuration laissait libre cours, à moins de preuve du contraire, à la possibilité de prêt ou d'emprunt pour le compte du client. La liberté d'esprit a

eu son prix. (40) SKING O CHARACTERAL CONTROL Loin de



DARHONDEND DOUBLES 11



nous de blâmer les clients pour un certain manque de diligence! Ce genre de procédé comporte toujours les mêmes constantes : le client ne sait pas ce qu'il détient dans son portefeuille et on lui a promis des rendements constants supérieurs à la moyenne qui ne correspondent généralement pas à la fluctuation des taux d'intérêt et à l'évolution des dividendes versés par les entreprises.

Quant à Vincent Lacroix, ce dernier a plutôt pigé allègrement dans les fonds communs vendus à ses clients pour ses fins personnelles sans que les autorités règlementaires ou les fournisseurs de services, tels que gardiens de valeurs ou services professionnels, n'aient pu déceler des éléments de fraude ou ont attendu trop longtemps avant de sonner l'alarme.

Pourtant, il aurait été relativement facile d'éviter la plupart des risques associés au choix d'un conseiller en observant quelques règles :

1. VÉRIFIER LES QUALIFICATIONS ET L'ACCRÉDITATION DU CONSEILLER

Les conseillers en placements doivent tous être enregistrés auprès de l'Autorité des marchés financiers, sur une base personnelle et sur la base de l'entreprise qui les emploie. Il est donc facile de vérifier auprès de l'AMF et en fonction de quelles qualifications le conseiller est enregistré. Si le conseiller est un planificateur financier, les mêmes vérifications peuvent être faites auprès de l'Institut québécois de planification financière. Par contre, si vous choisissez un courtier en valeurs mobilières, les vérifications pourront être faites auprès de l'Organisme canadien de règlementation du commerce des valeurs mobilières (anciennement

« Il est éminemment préférable que vos valeurs soient détenues par une tierce partie, telle qu'une société de fiducie ou un courtier en valeurs, filiale d'une banque ou d'une société financière reconnue. »

JARISLOWSKY FRASER LIMITÉE

C O N S E I L L E R S E N P L A C E M E N T S

Denis Durand, associé principal

1010 Sherbrooke Ouest Montréal, Québec H3A 2R7

Tél.: 514-842-2727 Téléc.: 514-842-1882 ddurand@ifl.ca







l'ACCOVAM). Un consultant en administration n'est certes pas automatiquement un conseiller qualifié pour gérer des portefeuilles : les marchés sont beaucoup trop complexes aujourd'hui pour laisser place à l'improvisation.

2. QUI DÉTIENDRA VOS VALEURS ET **QUI AUTORISERA LES TRANSACTIONS POUR VOTRE COMPTE?**

Il est éminemment préférable que vos valeurs soient détenues par une tierce partie, telle qu'une société de fiducie ou un courtier en valeurs, filiale d'une banque ou d'une société financière reconnue. Ainsi, les transactions d'achat ou de vente de titres pour votre compte seront vérifiées par cette tierce partie et les transactions d'autres types devront être autorisées par vous-même. Votre conseiller n'a pas besoin d'avoir accès à votre compte personnel ou de tirer des chèques sur ce compte.

3. VÉRIFIER VOS ÉTATS DE COMPTE **POUR VOUS ASSURER QUE LE RAPPORT** DE VOTRE CONSEILLER CORRESPONDE **BIEN À CELUI QUE VOUS PROCURE VOTRE FIDUCIAIRE**

Vous pourrez relever plus facilement les erreurs ou les fausses descriptions plus tôt que trop tard.

4. ÉTABLISSEZ AVEC VOTRE CONSEILLER **EN PLACEMENTS UNE POLITIQUE QUI CADRE BIEN AVEC VOS OBJECTIFS**

L'encadrement que procure une politique de placements cible les marchés où le conseiller peut investir et évite de se retrouver avec des placements spéculatifs inappropriés pour votre compte ou des prêts à des tierces parties inconnues.

5. N'ÉCOUTEZ SURTOUT PAS LES **CONSEILLERS QUI PROMETTENT DES** RENDEMENTS SUPÉRIEURS OU À **DÉFAUT... LA LUNE**

Vous ne pouvez verser à vos clients que les revenus gagnés grâce à leurs placements. Si le revenu en intérêts et en dividendes n'est que de 4 % et que vous promettez de verser 8 %, il est évident qu'on devra empiéter sur le capital de 4 % annuellement. Si, en plus, vous réalisez -15 % de rendement, vous devrez dilapider le capital de plus en plus rapidement. Vous financerez le rendement des premiers investisseurs.

POURQUOI DONNER TOUS CES CONSEILS ?

Pourquoi donner tous ces conseils ? Parce que les professionnels de tout acabit sont généralement concentrés dans l'exercice de la profession qu'ils contrôlent le mieux. Deuxièmement, parce qu'ils estiment à tort que les autres professions doivent observer les mêmes standards qui leur sont imposés dans leur propre profession. Les intervenants dans le secteur financier ne sont pas tous gérés en fonction d'un seul et même code d'éthique. Différents métiers et professions sont à l'œuvre.

À cet égard, les professions du secteur de la santé sont particulièrement vulnérables. Les horaires débridés ne permettent pas parfois de regarder et d'analyser à tête reposée le portrait de notre propre situation financière. Les entrées de fonds irrégulières, surtout en fin d'année, déboulonnent l'horaire des rendez-vous d'urgence avec la clientèle et ceux consacrés à la planification fiscale de fin d'année. Trop souvent, des décisions sont prises sur l'inspiration du moment ou afin de gagner le plus rapidement une nuit de sommeil.

FAUT-IL SAUVER LES CONSEILLERS ?

La majeure partie des conseillers sont effectivement enregistrés auprès de l'AMF et gèrent les actifs de leurs clients comme si c'était les leurs. Certains le font mieux que d'autres. La majorité d'entre eux n'oseraient jamais se faire traiter par les charlatans de la médecine, et cette majorité procurent des services très valables à leur clientèle. Bien sûr, ils ne peuvent à eux seuls contrôler les marchés financiers.

Ce qui est troublant pour les conseillers financiers et en placements, c'est que toutes ces fraudes ternissent l'image des différentes professions qui œuvrent dans ce domaine, alors que tous sont habituellement enregistrés auprès des différents organismes règlementaires. De plus, l'AMF procède périodiquement à des vérifications comptables qui sont facturées aux entreprise et conseillers enregistrés. Il aurait été certes souhaitable qu'une partie de ces sommes ait été consacrée à la vérification des conseillers qui annoncent leurs services dans les Pages Jaunes. On aurait pu découvrir Earl Jones Corporation. Une opération d'une ou deux journées.

Oui, il faut sauver les conseillers, mais surtout empêcher les autres qui ne peuvent l'être de proliférer sur la rue. Il faut aussi ne pas attendre qu'une plainte soit portée pour agir. Un système de dénonciation mène souvent à la corruption. La diligence est préférable.

« Ce qui est troublant pour les conseillers financiers et en placements, c'est que toutes ces fraudes ternissent l'image des différentes professions qui œuvrent dans ce domaine, alors que tous sont habituellement enregistrés auprès des différents organismes règlementaires. »





OUTLOOK ON MOLECULAR IMAGING

Markus Lusser

Vice-president, Global Marketing and Sales, Siemens Medical Solutions Molecular Imaging

Over the past decade, innovations and opportunities in the world of traditional nuclear medicine have abounded. From the invention of Positron Tomography/Computed Tomography (PET/CT) to the more recent trend toward diagnostic Single Emission Photon Tomography/ Computed Tomography (SPECT/CT), traditional nuclear medicine and PET have evolved into, what is now, the flourishing world of molecular imaging. And yet, some believe that molecular imaging is still in its infancy in terms of utilization and the depth of clinical application possibilities.

Global megatrends, such as growing and aging populations, combined with the increasing prevalence of diseases such as cancer, heart disease, and dementia, are areas in which tremendous possibilities exist to make a difference in clinical outcomes. Molecular imaging will play a key role in enhancing the ability to address the challenges of these diseases and, with advances in technology and basic science, to work toward reversing negative disease trends.

Clinical utilization of molecular imaging techniques in oncology is definitively on the rise. PET/CT is emerging as one of the gold standards for staging and follow-up for many cancer types and is also taking a prominent position as a powerful initial diagnostic tool. Global evidence-based data collection has helped move the needle in the battle for better PET/CT reimbursement worldwide. In the US, recent progress has been made with the expansion the coverage for PET imaging to include use for the initial evaluation of patients with nearly all types of cancer, and also, allows for the use of PET in follow-up treatment strategy evaluations. But, there is still a tough hill to climb in terms of proving the clinical and financial value of PET/CT over traditional CT in oncology.

Molecular imaging techniques, such as PET/CT, however, are not limited to opportunities in oncology. In fact, molecular imaging is even more underutilized in the areas of cardiology and neurology. As we make inroads into the development of more specific imaging biomarkers, the range and promise of molecular imaging techniques in these clinical areas become limitless. We may be able to better visualize disease characteristics, such as soft plaque in the arteries, an early sign of coronary artery disease, and plaques and tangles in the brain,

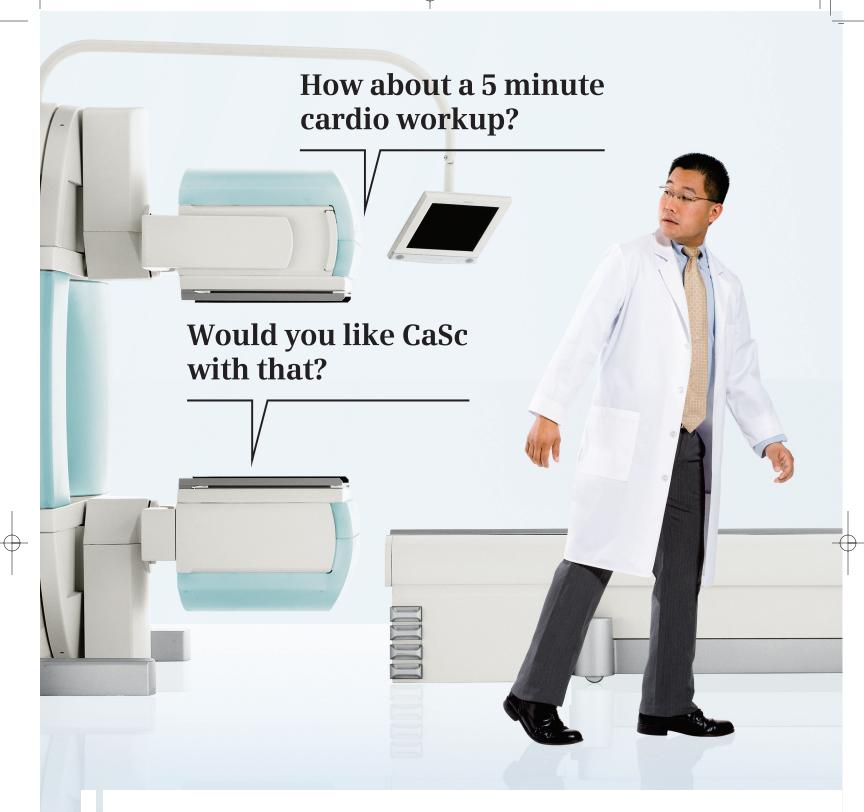
which are telltale signs of neurological disorders.

The utilization of SPECT technology is not as much a struggle as it is a rebirth. SPECT has been a long-time workhorse in cardiology, as well as in bone imaging and in infection imaging. The development of diagnostic SPECT/CT has revitalized a mature market to erupt with new clinical applications in cardiology, in thyroid cancers, infection and in pre- and postsurgical evaluations, just to name a few examples. The Canadian health system sets a formidable example for the rest of the world with respect to its belief in and adoption of diagnostic SPECT/CT technology. The province of Quebec recently placed an order for 22 SPECT/CT systems to be installed throughout the province.

Optimizing healthcare innovations comes at a premium. In an evolving global healthcare economy that is under serious financial constraints, it can be difficult to make progress, while managing exorbitant costs. The entire diagnostic imaging community has been working cooperatively toward the common goals of increased utilization of molecular imaging techniques, while promoting fiscal responsibility in terms of eliminating unnecessary studies and promoting cooperation among clinical specialties.

Continued global, collaborative effort is clearly needed as we move together along this promising road. The collective benefits of hybrid molecular imaging are truly worth the efforts we undertake to promote the technology. The Canadian clinical community should be recognized for its efforts to promote molecular imaging technology and further encouraged to continue to utilize the unique capabilities of this technology to benefit patients throughout Canada.





Introducing IQ·SPECT. The world's first intelligent SPECT technology.

IQ•SPECT is not just a step towards the future. It's a giant leap forward. With IQ•SPECT, you can get more information from the heart in 5 minutes than you'd get with a conventional SPECT in 20 minutes. And it's compatible with all Siemens Symbia S and T machines. Visit www.usa.siemens.com/mi to see how this technology can make your SPECT smarter. 1-888-826-9702

Answers for life.





LES STATIONS D'ARCHIVAGE ET DE COMMUNICATION ÉLECTRONIQUE EN MÉDECINE NUCLÉAIRE.

THE PACS (PICTURE ARCHIVING AND COMMUNICATION SYSTEMSPICTURE ARCHIVING SYSTEM) IN NUCLEAR MEDICINE.

Éric Turcotte, MD. FRCPC

Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke Centre d'imagerie Moléculaire de Sherbrooke

epuis quelques années, il y a un important remueménage dans la plupart des départements d'imagerie médicale à la grandeur du Québec en prévision de l'installation d'un système d'archivage électronique des images, plus communément appelé système PACS (Picture Archiving and Communication Systems). Le but d'un tel déploiement vise à diminuer considérablement les coûts reliés à la création des films, de diminuer les besoins en entreposage dans les archives et ainsi, augmenter l'efficacité des soins aux patients tout en diminuant les coûts d'opération. En plus, un tel système permet la consultation des images par plus d'un médecin à la fois, peu importe leur localisation dans l'hôpital et évite aussi la recherche parfois ardue des films aux archives. Cette technologie permet de manipuler des images digitalement pendant plusieurs années si nécessaire (reconstruction 3D, navigation virtuelle) et même de transférer un dossier radiologique d'un centre hospitalier à un autre en quelques minutes sans risque d'égarer les films.

Le principe du PACS radiologique offre d'intéressantes possibilités, mais comme toute technologie, celle-ci présente quelques limitations. Cette technologie fut développée initialement pour gérer et afficher efficacement les images médicales radiologiques telles les rayons-X, la tomodensitométrie axiale, la résonnance magnétique et l'échographie. L'imagerie médicale en soi est un terme qui va bien au-delà du département de radiologie, puisqu'il englobe d'autres modalités d'imagerie comme la tomographie d'émission par positrons, l'imagerie nucléaire conventionnelle, la cardiologie nucléaire, l'imagerie dynamique en coronarographie et bien d'autres. Particulièrement pour l'imagerie nucléaire, les systèmes PACS radiologiques déployés aux quatre coins du Québec étaient d'une utilité limitée. Bien que ces systèmes permettent l'archivage des données électroniques, ceux-ci ne permettent pas la manipulation de l'imagerie nucléaire. En médecine nucléaire, le PACS n'est en quelque sorte qu'un gros entrepôt d'images n'ayant aucune application optimale pour visualiser et manipuler les images, rendant son utilisation sans intérêt dans un département de médecine nucléaire conventionnelle ou TEP.

L'idée d'utiliser un système PACS qui servirait à la fois à l'imagerie radiologique et nucléaire était souhaitée par les dirigeants des agences et des hôpitaux, mais demeurait inexistante. Il est vrai que plusieurs manufacturiers de logi-

In the last few years, there has been turmoil in most of the medical imaging departments all over the province of Quebec in planning for the implementation of an electronic image archiving system, more commonly named PACS (Picture Archiving and Communication Systems). The goal of such a deployment was to considerably lower the cost associated to the printing of films, to reduce the need for warehousing of archives and this way increasing the efficiency of patient care as well as reducing the cost of operations. Furthermore, such a system allows the viewing of images by more than one physicist at the same time from any department in the hospital, thus avoiding arduous film research by the archiving personnel. This technology enables the digital handling of images over several years if necessary (3D reconstruction, virtual navigation) and even the transfer of a patient's file or radiology file from one hospital to another in a few minutes without the risk of losing

The principle of a radiology PACS offers interesting possibilities, but as with several technologies, this one has limitations. This technology was initially developed to manage and display efficiently medical radiology films such as x-rays, CTs, MIRs and ultrasounds. Medical imaging in itself is a term that goes beyond the department of radiology, since it encompasses other processes in imaging such as PET, conventional nuclear imaging, nuclear cardiology, dynamic coronarography imaging and many others. In the case of nuclear imaging in particular, radiology PACS deployed at the four corners of the province of Quebec was of limited use. Even if these systems allow the archiving of electronic data, they do not enable the handling of nuclear imaging. In the field of nuclear imaging, PACS is more or less a large storage medium of images not offering any optimal application to visualize and process images, making its use of no interest in a conventional or PET department.

The idea of using a PACS system that would serve radiology as well as nuclear images was desired by the management of agencies and hospitals, but it never materialized. It is a fact that many manufacturers of nuclear medicine applications already had a system that was similar to the radiology PACS, but

ciels en médecine nucléaire possédaient déjà un système similaire au PACS radiologique, mais ces systèmes sont généralement clos, c'est-à-dire qu'ils sont autonomes dans leur environnement et qu'ils ne sont pas développés pour s'intégrer parfaitement à un environnement PACS radiologique. Ils fonctionnent aussi sur une console spécialisée coûteuse où il est peu recommandé d'installer des logiciels supplémentaires. En somme, ces types de systèmes ne correspondent pas au principe de base d'avoir un lieu d'entreposage commun des images et à l'idée d'avoir une seule console (ordinateur) qui permettrait à la fois de visualiser les images radiologiques et nucléaires.

Ce n'est qu'à l'hiver 2007-2008 qu'un manufacturier (Segami Corporation) ayant une longue expérience dans le développement de logiciels en médecine nucléaire s'intéressa à développer un tout nouveau logiciel du nom de code « Oasis », qui permet d'intégrer toutes les facettes de la médecine nucléaire à l'intérieur d'un environnement PACS dédié à la radiologie. Le projet était d'envergure étant donné les différences majeures des technologies utilisées par les divers manufacturiers PACS radiologiques en ce qui a trait à l'archivage et à l'affichage des images. L'année 2008 fut tumultueuse en développements et le lancement officiel du logiciel « Oasis » fut effectué à l'été 2009. Ce nouveau logiciel de médecine nucléaire fonctionne dans l'environnement PACS radiologique de Agfa (IMPAX), McKesson et bientôt Fuji. Il s'installe sur une vaste gamme d'ordinateurs de type PC conjointement aux clients PACS. Il retire, traite et enregistre les images sur le PACS radiologique et offre une nouvelle gamme d'outils adaptés à la médecine nucléaire permettant la lecture et le traitement d'études TEP-TDM, cardiologie nucléaire, études pulmonaires de ventilation-perfusion, fonction rénale et scintigraphies de toutes sortes. Les configurations sont multiples, de un à quatre écrans de 19 à plus de 30 pouces, ordinateurs PC d'entrée de ligne jusqu'aux ordinateurs de haute performance peuvent accéder au logiciel. Puisque la gestion des licences d'utilisation est reliée au these systems were usually independent, which means that they function in an autonomous manner within their environment and that they are not created to be entirely integrated in a radiology PACS environment. They also work on an expensive specialized console where it is not necessarily recommended to install additional applications. After all, these types of systems are not in line with the basic idea of having a common storage area for images as well as only one console (computer) that would allow visualization of both radiology and nuclear images.

It was only during the winter of 2007-2008 that a manufacturer, (Segami Corporation), a company with a long history in nuclear medicine application development, became interested in creating an application named "Oasis", which allowed the integration of all aspects of nuclear medicine within a PACS environment dedicated to radiology. The project was substantial considering the major differences that existed between technologies already used by several PACS radiology manufacturers when it came to the archiving and viewing of images. In 2008, things were hectic in the development area and the official launching of the Oasis application took place in 2009. This new nuclear medicine application works within the PACS radiology environment of Agfa (IMPAX), McKesson and soon, Fuji. It is installed on a great number of PC-type computers jointly with PACS clients. It retrieves, processes and records images on PACS radiology as well as offers a new range of tools adapted to nuclear medicine, allowing the viewing and processing of PET-CT studies, nuclear cardiology, ventilation-perfusion pulmonary studies, kidney function and scintiscans of all kinds. There are a great number of configurations, from one to four screens measuring 24 to 30 inches, simple PCs to high performance computers can access the software. Because the management of user licenses is



PACS, l'application peut être utilisée à la grandeur du ou des centres hospitaliers où des stations de visualisation en radiologie sont disponibles. Il serait donc possible à un orthopédiste en clinique externe de regarder une scintigraphie osseuse en trois dimensions, à un hémato-oncologue de visionner la TEP-TDM de son patient qui vient tout juste de terminer son examen, à un néphrologue d'accéder aux images de fonction rénale d'un patient greffé ou même à un cardiologue-angiographiste d'accéder à une étude de perfusion myocardique. L'application ne s'arrête pas à l'utilisation en milieu hospitalier car elle peut également fonctionner à distance sur un ordinateur personnel ou un ordinateur portable via l'accès sécurisé au réseau RTSS.

Puisque les protocoles d'imagerie et d'affichage ne sont pas uniformes d'un département de médecine nucléaire à un autre, le système Oasis permet de personnaliser les différentes applications pour répondre aux subtilités des divers milieux. Après modifications, les nouvelles applications sont accessibles sur l'ensemble des stations PACS du réseau, donc aucun besoin de modifier les stations une par une. Puisque les données « brutes » archivées sur le PACS demeurent toujours inchangées, il est toujours possible à un client Oasis, utilisant ou non les mêmes applications, d'accéder et de retraiter les images pour la durée que ces images seront archivées sur le PACS.

Depuis des décennies, la médecine nucléaire a toujours fonctionné en système clos avec ses propres systèmes de visualisation, d'archivage et de films. Le fait d'avoir maintenant un outil général fonctionnant sur les systèmes PACS de radiologie optimisera l'efficacité des départements de médecine nucléaire et augmentera la facilité d'accès aux informations en imagerie pour les nucléistes et pour les autres médecins. Comme pour l'imagerie radiologique, il deviendra possible en quelques clics à un utilisateur d'accéder aux données de médecine nucléaire d'un autre centre, de retraiter l'information et de générer des résultats supplémentaires. Il sera aussi possible, toujours en quelques clics de souris, de comparer l'examen actuel à de multiples examens antérieurs, de fusionner les diverses modalités d'imagerie telle une scintigraphie osseuse avec une TDM ou une IRM effectuée quelques jours ou semaines auparavant, d'envoyer des images à un autre centre hospitalier, de discuter en réunion multidisciplinaire tout en en ayant la possibilité de consulter les images.

En somme, la médecine nucléaire qui était quelque peu isolée auparavant, possède dorénavant un outil de visualisation et de traitement des images s'incorporant aux systèmes PACS radiologiques et qui offre l'accès à l'ensemble des modalités d'imagerie nucléaire aux spécialistes en médecine nucléaire et aux médecins consultants. Mais comme pour toute nouvelle technologie, une période d'adaptation s'avère nécessaire pour les utilisateurs et des modifications seront à apporter par le manufacturier afin de s'intégrer parfaitement aux divers milieux. Le logiciel Oasis est très convivial, rapide et puissant pour le traitement des images. Avec un minimum de connaissances, il est possible de créer ou de modifier soi-même les diverses applications en fonction de ses préférences personnelles. L'avenir est prometteur pour ce nouveau logiciel et il deviendra certainement un outil indispensable dans le domaine de l'imagerie médicale.

linked to PACS, the application can be used anywhere in one or several hospital centres where radiology viewing stations are available. It is then possible for an orthopaedist in an out-patient clinic to view a bone scintiscan in three dimensions, for a hematooncologist to view the PET-CT of his or her patient who has just been examined, for a nephrologist to have access to kidney function images of a transplant patient, or even for a cardiologist-angiographer to read a study on myocardial perfusion. The application doesn't only work in a hospital environment; it is also accessible at a distance on a personal or a portable computer through secured access to the RTSS network (provincial health network).

Since imaging and viewing protocols are not all the same from one nuclear medicine department to another, the Oasis system enables the various applications to be personalized in order to deal with the technicalities of the different environments. Once modified, the new applications are accessible on most of the PACS stations of the network; there is no need to make the changes on one station at a time. Since the raw data archived on PACS always remains the same, it is possible for an Oasis client, who uses or not the same applications, to access and reprocess these images for the length of time they are archived on PACS.

For decades now, nuclear medicine has always worked within a closed system with its own viewing, archiving and film systems. This new overall tool, which works on PACS radiology systems, will maximize efficiency throughout nuclear medicine departments and will increase access to imaging information for nucleists and other doctors. As in the case of radiology imaging, it will become possible in just a few clicks for the user to access nuclear medicine data of another centre, to reprocess information and to generate more results. It will also be possible, just as easily, to compare an exam to many other previous exams, to merge various imaging procedures such as a bone scintiscan with a CT or MRI that was done just a few days or weeks ago, to send images to another hospital, to discuss a multidisciplinary meeting while viewing images.

In a few words, nuclear medicine, which was a little isolated some time ago, now has an image viewing and a processing tool that embeds itself into PACS radiology systems and that offers access to a range of nuclear imaging processes to nuclear medicine specialists and medical consultants. However, as for all new technology, an adjustment period is required for users, and modifications will have to be brought by the manufacturer in order to make sure that the system integrates itself properly into various environments. The Oasis application is very user-friendly, quick and powerful for processing images. With very little knowledge on the matter, one can create or modify various applications according to one's personal preferences. The future is bright for this new application as it will surely become a critical tool in the field of medical imaging.



Stations de travail Innovatrice pour la Médecine Nucléaire Innovative Nuclear Medicine Workstations

Intégrable dans les stations de PACS ou en poste dédié For Standalone Operation or PACS Integration

Le nouveau standard en fusion d'image TEP/TDM et SPECT/TDM

The new standard in PET/CT and SPECT/CT fusion imaging

Suite complète d'applications pour la Médecine Nucléaire Full complement of all clinical NM applications

Gamme d'applications Cardiaque de tierce partie

Available 3rd party cardiac applications

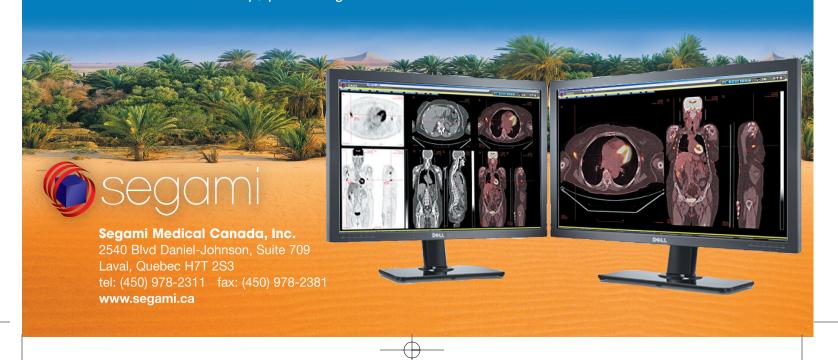
Visualisation inégalé grâce aux deux écrans de 30 " Superior viewing with dual high resolution 30" monitors

> Vitesse de traitement inégalée grace au processeur graphique Unequalled speed through GPU assisted processing

Affichage personnalisé par configuration de script Customizable display layouts through scripting

> Flux de travail efficace avec architecture client/serveur Efficient workflow with client/server architecture

Connectivité à distance / Traitement Remote connectivity / processing





LA VENUE DE LA CAMÉRA SPECT-TDM EN MÉDECINE NUCLÉAIRE Qu'en est-il au juste?

Grégoire Blais,MD, CSPQ *Médecin nucléiste*CSSS de Rivière-du-Loup et de Granby

omme tout le monde le sait, la médecine nucléaire permet de nombreux diagnostics dans une foule de maladies, et ce, depuis plusieurs décennies. Toutefois, les données obtenues avec ce type de caméra sont principalement de nature physiologique.

Depuis 10 ans déjà sont apparues des caméras de médecine nucléaire auxquelles est accouplé un tomodensitomètre (caméra SPECT-TDM). Les premières générations de ces caméras n'avaient pas un vrai tomodensitomètre, c'est-à-dire qu'il s'agissait d'un tube à rayons de dentisterie qui tournait autour du patient. Toutefois, les générations actuelles de ces caméras hybrides ont maintenant de vrais tomodensitomètres hétécoïdaux qui peuvent aller de 1 à 64 barrettes.

Ceci a donné un nouveau souffle à la médecine nucléaire car elle a permis l'ajout de données anatomiques à des examens dont le contenu était surtout physiologique. L'ajout d'un tomodensitomètre a permis aux examens scintigraphiques de bénéficier d'une meilleure localisation anatomique de certaines lésions. Elle permet aussi de faire de la correction d'atténuation. Plus précisément, cela permet de corriger certains artéfacts d'interprétation induits par les différents tissus se situant à différentes profondeurs dans le corps humain.

FONCTIONNEMENT DES CAMÉRAS SPECT-TDM

Les caméras SPECT-TDM ressemblent beaucoup à une caméra de médecine nucléaire standard. Elles sont toutefois un peu plus grosses et le tomodensitomètre est intégré à la caméra et se situe habituellement en arrière des détecteurs scintigraphiques. Les principales caméras SPECT-TDM disponibles sur le marché sont celles des compagnies GE (Série HAWKEYE), Philips (Série BRIGHT-VIEW) et SIEMENS (Série SYMBIA).

Figure 1 : Caméra hybride – SPECT-TDM : HAWKEYE 4



Figure 2: Caméra hybride – SPECT-TDM: BRIGHTVIEW

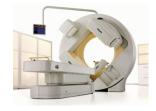


Figure 3: Caméra hybride – SPECT-TDM: Symbia T2



Les caméras SPECT-TDM nécessitent des salles similaires à des salles de tomodensitométrie standards. Ces salles doivent donc être légèrement plus grandes que les salles de gamma caméra conventionnelle.

Lorsqu'un patient vient passer une scintigraphie, on évalue au préalable la pertinence ou non de faire un CT scan. Le cas échéant, si un tomodensitomètre est nécessaire, celui-ci est effectué immédiatement après les clichés scintigraphiques en trois dimensions. De ce fait, le patient est dans la même position pour les deux examens. Une image de fusion est donc possible entre les deux modalités, c'est-à-dire la scintigraphie et les données tomodensitométriques. Ceci permet d'effectuer correctement la localisation anatomique des lésions et de faire une correction d'atténuation adéquate.

Le CT scan obtenu peut être de qualité diagnostique ou non. Lorsqu'ils sont de qualité non diagnostique, ils ne peuvent servir qu'à la localisation anatomique et la correction d'atténuation. Toutefois, avec un CT scan diagnostic, des diagnostiques radiologiques peuvent être posés qu'ils soient en rapport ou non avec la pathologie pour laquelle l'examen est effectué. Ce dernier point est non négligeable car dans certains cas, les deux modalités de diagnostic peuvent être faites durant le même rendez-vous.

LES UTILITÉS CLINIQUES DE LA SPECT-TDM

Pour les pathologies osseuses, la principale utilité est une précise localisation anatomique des lésions. Cela permet dans plusieurs cas de faire la distinction entre des lésions de nature bénigne et d'autres de nature maligne. Pensons notamment chez les patientes de 50 ans ayant souvent un néo du sein et de l'arthrose au niveau du rachis. Avec une scintigraphie standard, dans certains cas, il était difficile de faire la distinction entre une lésion arthrosique et

une lésion néoplasique. L'ajout de données tomodensitométriques permet dans la majorité des cas de faire la distinction entre ce qui est néoplasique ou non. De nombreuses études le démontrent dans la littérature.

Un autre exemple très probant où l'ajout des données sténographiques est utile, est le domaine des infections osseuses. Dans le cas démontré sur les figures 4 et 5 on est à même de constater sur les données scintigraphiques l'infection osseuse, mais lorsqu'on regarde les données tomodensitométriques obtenues au même endroit, on voit très bien les zones de lyse osseuse. Ceci permet d'asseoir encore plus le diagnostic d'ostéomyélite.

FIGURES 4 ET 5 : SPONDYLODISCITE VERTÉBRALE

Figure 4 : Scintigraphie osseuse et TDM – Captation anormale au niveau de deux vertèbres et présence de lyses osseuse visible sur le TDM

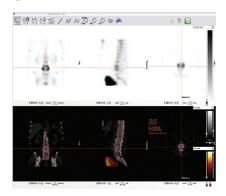
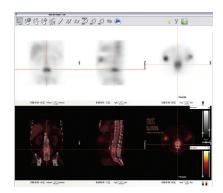


Figure 5 : Scintigraphie au gallium-67 et TDM – Captation anormale au niveau de deux vertèbres et présence de lyses osseuse visible sur le TDM



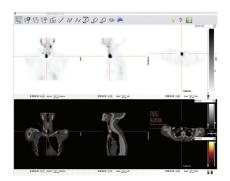
Pour le côté cardiaque, l'utilité est de deux ordres. La principale est la correction des artéfacts d'atténuation par des études de perfusion myocardique (MiBi ou thallium Persantin ou à l'effort). Ces artéfacts indus par le sein ou par le diaphragme peuvent dans certains cas induire une mauvaise interprétation diagnostique. La venue de la correction avec la tomodensitométrie permet donc d'améliorer la spécificité des études de perfusion myocardique. La deuxième utilité au niveau myocardique est la possibilité de le faire en même temps qu'une étude de perfusion myocardique corps calcique. Toutefois, les caméras, pouvant effectuer ce type d'évaluation diagnostique, doivent avoir au moins six barètes.

Au niveau endocrinien, l'ajout de la SPECT-TDM est un atout majeur tant pour des études pancorporelles à l'iode 131 (dans les cas de cancer thyroïdien) ou encore pour les études pancorporelles scintigraphiques à l'octréoscan marqué à l'iode 111 (recherche de tumeur neuroendocrine). Les repaires anatomiques pour ces deux types d'examens sont souvent très difficiles. En fusionnant des images scintigraphiques, on peut donc pallier ce problème et obtenir des examens scintigraphiques beaucoup plus précis et plus spécifiques. Le diagnostic initial avec son étendue peut donc être mieux évalué. Il en est de même pour les suivis des pathologies endocriniennes.

Un autre exemple (figure 6) intéressant au niveau endocrinien est celui des adénomes parathyroïdiens. Il est bien connu que la scintigraphie au Sesta MiBi est un des meilleurs examens pour la localisation des adénomes parathyroïdiens. L'ajout du CT scan permet précisément la localisation de ceux-ci, et ce, tant au niveau cervical que pour les adénomes ectopiques (au niveau thoracique). Une localisation plus précise permet aux chirurgiens, dans certains cas, de diminuer le temps d'opération étant donné qu'est mieux connue la localisation.

La liste des autres utilités est longue et la littérature en médecine nucléaire le démontre très bien. Par exemple, certains utilisent le CT scan pour une meilleure localisation et caractérisation des lésions hépatiques au niveau de l'examen scintigraphique. D'autres utilisent la TDM de la recherche du ganglion sentinelle dans le cancer du sein. Une fusion d'images obtenues à l'aide de la scintigraphie au souffle colloïdal marqué avec les données du CT scan.

Figure 6 : Adénome parathyroïdien : La portion supérieure démontre une captation du SESTAMIBI-99mTc en dessous du pôle inférieur du lobe thyroïdien droit. La portion inférieure démontre la localisation exacte de l'adénome parathyroïdien



EN CONCLUSION

Depuis une décennie est apparue une nouvelle génération de caméras en médecine nucléaire, c'est-à-dire des caméras auxquelles est intégré un tomodensitomètre.

Ce type de caméra a donc permis de jumeler des données physiologiques obtenues principalement à l'aide de la scintigraphie à des données plus anatomiques obtenues par le tomodensitomètre. Le bénéfice aux patients est important car il permet la localisation plus précise de nombreuses pathologies, entre autres aux niveaux osseux, endocrinien et cardiaque.

L'utilisation de ces caméras n'est pas marginale, ces appareils hybrides sont devenus une norme dans la pratique de la médecine nucléaire et ce au niveau mondial. D'ailleurs, la tendance québécoise est que de telles caméras soient présentes dans tous les départements de médecine nucléaire d'ici quelques années.

Bibliographie :

Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ. Procedure Guideline for SPECT-CT Imaging 1.0. J NuclMed

Harris B, Bailey D, Roach P., Fusion Imaging of computed tomographic angiography and SPECT ventilation/perfusion scintigraphy: initial experience and potential benefit. Eur J Nucl Med 2007;34: 135-142

> Seminars in Nuclear Medicine – Hybrid Imaging Anniversary Issue (Part I) – July 2009

Seminars in Nuclear Medicine – SPECT/CT (Part I) – October 2006

Seminars in Nuclear Medicine – SPECT/CT (Part II) – January 2007

TOMOGRAPHIE D'ÉMISSION PAR POSITRONS : UN PAS VERS LA MÉDECINE PERSONNALISÉE



François Bénard, MD, FRCPC

Professeur, Département de radiologie University of British Columbia

Professor, Department of Radiology, University of British Columbia

POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY: TOWARDS PERSONALIZED MEDICINE

a tomographie d'émission par positrons a été développée au début des années 1970 comme outil de recherche pour étudier la consommation de l'oxygène par le cerveau dans les maladies cérébrovasculaires. Cet outil a par la suite été utilisé pour étudier divers désordres du système nerveux central et explorer le métabolisme cardiaque. Au début des années 1980, des chercheurs ont découvert que les tumeurs cérébrales accumulaient de grandes concentrations d'un radiotraceur développé pour mesurer la consommation de glucose : le [F-18]fluoro-deoxyglucose (FDG). Lorsque les premiers appareils capables d'imager le corps entier ont été mis au point, les applications en oncologie clinique se sont multipliées.

Il a eu de grands progrès technologiques dans l'instrumentation des tomographes à émission de positrons. La sensibilité des appareils a décuplé, la résolution spatiale s'est améliorée, et grâce à des améliorations dans les méthodes de reconstruction d'images et à la rapidité des ordinateurs modernes, la qualité d'image s'est grandement améliorée. Du point de vue pratique, de nos jours des images du corps entier obtenues en 5 minutes sur un appareil « temps-de-vol » de dernière génération ont une qualité supérieure à celles d'images obtenues sur un appareil haut-de-gamme en 90 minutes il y a à peine 10 ans. Les appareils TEP sont maintenant tous jumelés à la tomodensitométrie (TEP/CT) pour faciliter la localisation anatomique et améliorer la spécificité de l'examen. Les indications courantes de l'examen en oncologie clinique portent sur le diagnostic et le bilan d'extension des cancers du poumon, l'évaluation des lymphomes après chimiothérapie, la bilan d'extension d'une récidive des cancers colorectaux et des mélanomes, avec de nombreuses autres indications bien validées dans les cancers de l'œsophage, de la tête et du cou, de la thyroïde, du col utérin, etc. L'examen est souvent utile pour aider la prise en charge de certains cancers du sein ainsi que des cancers de l'ovaire dont le bilan conventionnel est équivoque.

En parallèle, le développement de nouveaux radiotraceurs s'est également poursuivi. Premièrement, la capacité de production des cyclotrons s'est grandement améliorée, de sorte qu'un appareil moderne peut facilement pourvoir aux besoins de nombreux hôpitaux. Au-delà du FDG, qui

ositron emission tomography (PET) was developed in the early 1970s to study oxygen metabolism in response to cerebrovascular diseases. This tool was then used to study various neurological disorders and investigate cardiac metabolism. In the early 1980s, researchers discovered that brain tumours accumulate high concentrations of a glucose analogue, [F-18]Fluorodeoxyglucose (FDG). Many clinical oncology applications followed the introduction of the first whole-body PET scanners in the early 1990s.

PET scanner technology has drastically improved over the last decade. The sensitivity of instruments has decupled, spatial resolution has improved and thanks to major progress in computing speed and image reconstruction algorithms, image quality has improved. On a practical level, a 5 minute whole-body scan performed on a current state-of-the-art "time-of-flight" PET scanners has a superior image quality compared to a whole-body PET scans acquired over a duration of 90 minutes just 10 year ago. All modern PET scanners now integrate a computed tomography scanner (PET/CT) to facilitate anatomical localization and improve the specificity of the procedure. Common indications for PET/CT imaging include diagnosis and staging of lung cancer, evaluation of lymphomas after chemotherapy. staging recurrent but potentially operable colorectal cancers and melanomas, with many wellvalidated indications in oesophageal, head and neck, thyroid, cervical cancers, etc. PET/CT imaging is also often useful in the management of breast and ovarian cancers when conventional imaging is equivocal.

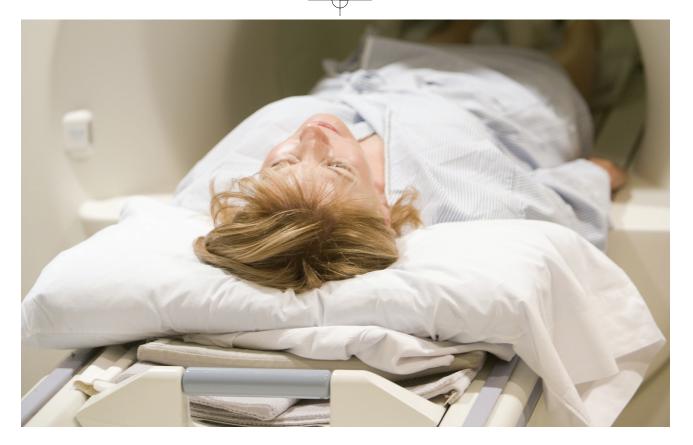
In parallel, the development of new radiotracers has broadened the scope of potential applications of positron emission tomography. Cyclotron production capacity has steadily improved over the past few years, and a modern cyclotron can easily output enough PET radioisotopes for several hospitals. Beyond FDG, which constitutes over 95% of current clinical PET indications, many radiotracers were

constitue toujours le radiotraceur utilisé pour plus de 95 % des applications cliniques en TEP, de nombreux traceurs ont été développés pour mesurer spécifiquement de nombreuses fonctions cellulaires. Le fluorure de sodium ([F-18]NaF), qui s'incorpore rapidement dans les os, permet d'identifier les métastases osseuses avec un précision diagnostique supérieure à la scintigraphie osseuse. La [F-18]Fluorothymidine est incorporée dans la cellule de façon proportionnelle à la division cellulaire et constitue un excellent marqueur de prolifération. Au moins trois radiotraceurs différents sont en essais cliniques pour mesurer le manque d'oxygène au sein des tumeurs (l'hypoxie tumorale), et ainsi prédire la résistance à la radiothérapie : le [F-18]FAZA, le [F-18]EF5 et le [F-18]Fluoromisonidazole. Certains radiotraceurs mesurent des récepteurs associés à l'angiogenèse (le [F-18]Fluorogalacto-RGD) alors que d'autres mesurent la présence de récepteurs d'æstrogènes ([F-18]Fluoroestradiol) ou d'androgènes ([F-18]Fluorodihydrotestosterone). En Europe, de nombreux centres utilisent des composés marqués au gallium-68 pour détecter les tumeurs neuroendocriniennes avec grande précision diagnostique ([Ga-68]DOTANOC, [Ga-68]DOTATOC et [Ga-68]DOTATATE). Le [F-18]DOPA, découvert pour étudier la maladie de Parkinson, peut être également utile pour les tumeurs cérébrales et plusieurs tumeurs endocriniennes. Finalement, de nouveaux radiotraceurs (dérivés marqués de la choline) ciblant le cancer de la prostate permettent de faire le bilan d'extension des cancers à haut risque et de localiser plusieurs récidives qui se manifestent par une élévation de l'antigène prostatique spécifique. On comprendra qu'avec un tel panel de radiotraceurs, il y a tout un travail de validation clinique à faire afin de les introduire en pratique clinique courante.

developed to measure specific cellular biochemical processes. Sodium fluoride is probably the simplest example: this tracer is rapidly incorporated in bone, and can identify bone metastases with greater accuracy than the conventional bone scan. [F-18]Fluorothymidine is taken up by cancer cells in proportion to cell division and constitutes an excellent biomarker of cellular proliferation. At least three radiotracers designed to image the lack of oxygen within tumours (hypoxia) are currently in clinical development: [F-18]FAZA, [F-18]EF5 and [F-18]Fluoromisonidazole. These radiotracers could potentially identify tumours that are less likely to respond to chemotherapy. Other radiotracers measure the expression of receptors associated with angiogenesis ([F-18]Fluorogalacto-RGD) while others measure the presence of oestrogen ([F-18]Fluoroestradiol) or androgen ([F-18]Fluorodihydrotestosterone) receptors. In Europe, many centers use Gallium-68 labelled octreotide derivatives to detect and stage neuroendocrine tumours with PET/CT scanners. [F-18]DOPA, discovered to investigate Parkinson's disease, is very effective in endocrine and brain tumours. Finally, new radiotracers derived from choline can detect prostate cancers and have potential utility in staging high risk patients and localizing PSA recurrences. With such a wide range of available radiotracers, much work remains to be done to validate their clinical usefulness.

Unlike cytotoxic chemotherapy, many new anticancer drugs slow tumour growth and have a cytostatic effect. The evaluation of response to





Plusieurs des nouveaux médicaments développés en oncologie ralentissent la croissance tumorale plutôt que d'induire une mort cellulaire rapide comme la chimiothérapie cytotoxique. L'évaluation de la réponse à de tels traitements peut prendre plusieurs mois avec l'imagerie conventionnelle. Or, de nombreux médicaments, très coûteux, n'ont des taux de réponses significatifs que chez 20 à 30 % des patients, de telle sorte qu'il y a un grand besoin d'identifier des biomarqueurs, soit pour prédire ou pour mesurer rapidement la réponse thérapeutique. Un exemple de biomarqueur prédictif est la mesure de l'expression de la protéine HER2/neu dans les cancers du sein pour prévoir la réponse au trastuzumab (Herceptin). Un exemple de biomarqueur de réponse est la TEP au FDG dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) : la TEP au FDG se négative dans les 24 heures d'un traitement efficace à l'imatinib (Gleevec). On peut facilement envisager l'avenir où chaque patient verra sa tumeur caractérisée par dépistage génétique et évaluation détaillée en pathologie pour identifier le traitement le plus susceptible d'être efficace. La réponse à ce traitement est évaluée après quelques jours par imagerie fonctionnelle par TEP/CT pour identifier rapidement les cas de résistance et passer au plan « B », le cas échéant. Le système de santé aura fort à faire pour s'adapter à cette nouvelle réalité, et bien que le passage à la médecine « personnalisée » soit un peu utopique, ces technologies permettent de limiter l'utilisation de nouveaux médicaments très coûteux à ceux qui en bénéficieront réellement.

Des applications nouvelles en neurologie et cardiologie émergent également. De nouveaux radioligands se liant sélectivement aux plaques d'amyloïdes permettent le diagnostic préclinique de la maladie d'Alzheimer et d'évaluer la réponse du fardeau de plaque aux interventions thérapeutiques. En cardiologie, plusieurs agents de perfusion myocardique sont en évaluation clinique pour le diagnostic de la maladie cardiovasculaire et l'évaluation de la réserve de perfusion cardiaque.

such treatments is challenging with conventional imaging and can take many months. Many new drugs, while highly expensive, benefit only a small fraction of patients with a given cancer, typically in the 20-30% clinical benefit rate. There is great interest in the development of biomarkers to either predict response to a specific drug, or measure its efficacy rapidly. An example of an excellent predictive biomarker is the assessment of HER2/neu expression in breast cancers. An example of a rapid-response biomarker is the use of FDG PET imaging to assess response to imatinib (Gleevec): a PET scan can become negative as early as 24 hours after the onset of effective therapy in gastrointestinal stromal tumours (GIST). One can easily envision a future where each patient's tumour is characterized by a panel of genetic or immunohistochemical biomarkers that are used to define the preferred therapeutic approach. Response to such treatments can then be evaluated with functional PET/CT imaging to rapidly identify resistance and offer alternative approaches in such cases. Of course our health system is not quite ready for this, but these technologies may be quite cost effective in limiting the use of expensive new drugs to patients who will really benefit from them, and avoid undesirable side-effects to those who will not.

New applications in neurology and cardiology are emerging as well. Selective amyloid plaque imaging agents are in clinical trials for early diagnosis of Alzheimer's disease with positron emission tomography and could measure plaque burden in response to pharmacological treatment. In cardiology, new perfusion agents for positron emission tomography are in clinical trials for the diagnosis of coronary heart disease and the evaluation of cardiac perfusion reserve.

CANCER DU SEIN:

APPORT DE LA TOMOGRAPHIE D'ÉMISSION DE POSITRONS AU FLUOR-18-FLUORODEOXYGLUCOSE (TEP AU FDG)

BREAST CANCER:

CONTRIBUTION OF POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY WITH FLUOR-18-FLUORODEOXYGLUCOSE (FDG PET)

a TEP au FDG est certainement l'une des modalités d'imagerie médicale pour le cancer qui évolue le plus rapidement. L'avènement de caméras combinant la TEP et la tomodensitométrie axiale (TEP/TDM ou TEP/CT) a permis de grandement améliorer les performances de l'examen. Ainsi, seule la fusion des images de ces deux techniques obtenues sur une même caméra lors de la même séance d'examen permet une interprétation précise des paramètres métaboliques (tirés des images de la TEP) et des paramètres anatomiques (tirés des images de la TDM ou CT).

L'utilisation de la TEP/CT au FDG est maintenant reconnue efficace et son rapport coût-bénéfice favorable dans un nombre grandissant de conditions cliniques en cancérologie. Le « Center for Medicare and Medicaid Services » aux États-Unis a d'ailleurs récemment décidé d'accepter le remboursement de cet examen pour un éventail plus large d'indications cliniques reliées à la plupart des tumeurs solides et le myélome.

L'apport indispensable de la TEP/CT au FDG est maintenant bien connu pour le cancer du poumon, le cancer du côlon, le lymphome et autres types de cancer, mais son utilité dans l'investigation du cancer du sein semble encore méconnue.

MODALITÉS D'IMAGERIE POUR LE CANCER DU SEIN

Le cancer du sein est une affection qui touche évidemment la glande mammaire, mais qui, si on le laisse évoluer sans traitement, peut se propager dans la circulation lymphatique et se loger dans les ganglions de l'aisselle, ce que l'on nomme métastases ganglionnaires. Si on le laisse évoluer encore plus longtemps, les cellules cancéreuses peuvent se répandre à d'autres organes, dont les os, les poumons et le foie; il s'agit alors de métastases systémiques ou à distance. Les méthodes diagnostiques utilisées pour le cancer du sein peuvent donc appartenir à une ou plusieurs de trois catégories selon qu'elles permettent d'identifier la maladie :

- 1) localement dans le tissu mammaire (par exemple, la mammographie, l'échographie et l'IRM),
- au niveau ganglionnaire (par exemple, la lymphoscintigraphie avec biopsie du ganglion sentinelle), ou
- 3) au niveau systémique (par exemple, la scintigraphie



Sylvain Beaulieu, M.D., FRCPC

Spécialiste en médecine nucléaire Département de médecine nucléaire Centre Hospitalier Universitaire de l'Université de Montréal

Nuclear Medicine Specialist Department of Nuclear Medicine Centre Hospitalier Universitaire de l'Université de Montréal

Professeur adjoint de clinique Département de radiologie, radio-oncologie et médecine nucléaire de l'Université de Montréal

Assistant Clinical Professor Department of Radiology, Radio-Oncology, and Nuclear Medicine Université de Montréal

> Président et directeur médical Centre d'Imagerie nucléaire TEP/CT Ville Marie

President and Medical Director Ville Marie Nuclear Imaging and PET/CT Centre

evolving medical imaging modalities for cancer. The advent of cameras that combine PET and computerized axial tomography (PET/CAT or PET/CT) has made it possible to greatly improve performance of the examination. Thus, merging the images from these two techniques obtained on a single camera during a single examination session allows more accurate interpretation of the metabolic parameters (taken from the PET images) and the anatomical parameters (taken from the CAT or CT images).

A growing number of oncology clinics now recognize PET/CT with FDG to be effective and to have a favourable cost/benefit ratio. The Center for Medicare and Medicaid Services in the United States has recently decided to reimburse this examination for a wider range of clinical indications for the most part related to solid tumours and myeloma.

PET/CT with FDG is now well-known for its indispensable contribution in lung cancer, colon cancer, lymphoma, and other types of cancer; however, its usefulness in investigating breast cancer still seems to be relatively unknown.

IMAGING MODALITIES FOR BREAST CANCER

Breast cancer is a disease that, obviously, affects the mammary gland, but that, if it is left to develop without treatment, can propagate through the lymphatic system and lodge in the nodes of the axilla, this is known as lymph node metastasis. If it is left to develop further, the cancerous cells may spread to other organs, including the bones, the lungs, and the liver; this is known as

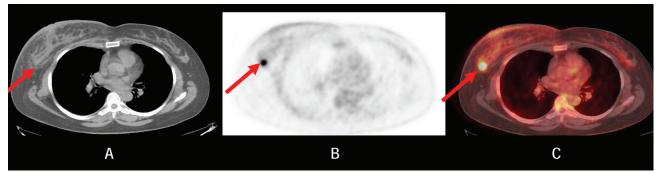


Figure 1 : Images obtenues par une caméra TEP/CT au FDG d'un cancer du sein droit : A) image anatomique de la TDM ou CT, B) image fonctionnelle ou métabolique de la TEP et C) image fusionnée des deux modalités TEP (échelle de couleurs) et TDM ou CT (échelle de niveaux de gris).

Images obtained by a PET/CT with FDG camera of a cancer of the right breast: A) CAT or CT anatomical image; B) PET functional or metabolic image; and C) merged image of the two modalities: PET (colour scale) and CAT or CT (grey scale).

osseuse et la TDM ou CT).

Bien que la TEP/CT au FDG puisse souvent identifier des lésions cancéreuses de la glande mammaire de même qu'une atteinte cancéreuse au niveau des ganglions, son principal avantage est sa grande capacité à détecter des atteintes cancéreuses systémiques, c'est-à-dire au niveau des différents organes autres que le sein. Voyons cela plus en détail...

DÉTECTION ET CARACTÉRISATION DES TUMEURS MAMMAIRES

En général, la TEP/CT au FDG n'est pas un outil d'imagerie valable pour le dépistage et la caractérisation des tumeurs mammaires. À ce chapitre, seules la mammographie, l'échographie et l'IRM peuvent prétendre être utiles. Ainsi, la TEP/CT au FDG telle qu'on la connaît aujourd'hui est encore limitée dans sa capacité à détecter des tumeurs de petite taille et seulement un cancer de type lobulaire sur trois sera détecté. La TEP/CT au FDG peut toutefois avoir une certaine valeur pour évaluer la multifocalité d'un cancer, mais l'IRM en a aussi la capacité, en plus d'être en mesure de détecter de plus petites tumeurs. Il est encore trop tôt pour savoir si les nouvelles caméras TEP spécifiques à l'imagerie du sein (Positron Emission Mammography) pourront permettre de mieux détecter et caractériser les tumeurs mammaires. Étant donné que les images de la TEP ne sont pas dégradées

systemic or distant metastasis. The methods used to diagnose breast cancer can belong to one or more of three categories depending on whether they identify the disease: 1) locally in the breast tissue (e.g., mammography, ultrasound, and MRI); 2) in the lymphatic system (e.g., lymphoscintigraphy with sentinel node biopsy; or 3) systemically (e.g., bone scintigraphy).

Although PET/CT with FDG can often identify cancerous lesions of the breast as well as cancer that has spread to the lymph nodes, its main advantage is its great capacity to detect cancer that has spread systemically to organs other than the breast. Let's look at this in more detail...

DETECTION AND CHARACTERIZATION OF BREAST TUMOURS

In general, PET/CT with FDG is not a valid imaging tool for the screening and characterization of breast tumours. Only mammography, ultrasound, and MRI are useful for this purpose. PET/CT with FDG, as we know it today, is still limited in its capacity to detect small tumours and will detect only one out of three lobular cancers. PET/CT with FDG may, however, have a certain value in assessing the multifocality of a cancer, although MRI also has this capacity, as well as being able to detect the smallest tumours. It is still

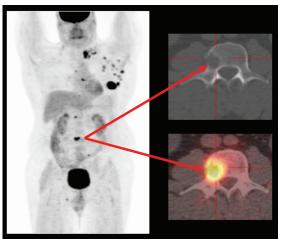
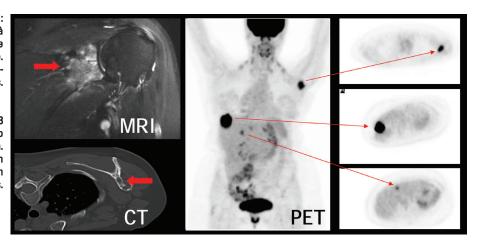


Figure 2 : Bilan initial d'un cancer du sein gauche de stade III clinique avec scintigraphie osseuse normale. La TEP/CT au FDG démontre une atteinte ganglionnaire supraclaviculaire gauche et mammaire interne gauche ainsi que plusieurs foyers de métastases osseuses dont un à L3.

Fig. 2
Initial workup of a Stage III cancer of the left breast with normal bone scan.
PET/CT with FDG shows spread to the left supraclavicular nodes and left internal mammary nodes as well as the locations of several bone metastases, including one at L3.

Figure 3 : Cancer du sein récidivant avec métastase unique à l'omoplate gauche en CT, IRM et à la scintigraphie osseuse. L'échographie abdominale était normale. La TEP/CT au FDG démontre en plus de la métastase osseuse unique, trois métastases hépatiques.

Fig. 3
Recurring breast cancer with a single metastasis to
the left scapula shown by CT, MRI, and bone scan.
Abdominal ultrasound was normal. PET/CT with
FDG shows that there are three liver metastases in
addition to the single bone metastasis.



par une densité mammaire élevée (comme c'est le cas pour la mammographie), ce type de caméra pourrait être utile chez les patientes avec des seins denses ou des implants mammaires. Enfin, notons que la TEP/CT au FDG est un excellent outil d'imagerie pour mesurer la réponse du cancer à la chimiothérapie avant la chirurgie (chimiothérapie néo-adjuvante) pour les cancers du sein localement avancés, dont les cancers inflammatoires.

DÉTECTION DES MÉTASTASES GANGLIONNAIRES

Bien que la TEP/CT au FDG puisse très bien détecter des atteintes cancéreuses au niveau de ganglions de taille normale, l'évaluation des micrométastases ganglionnaires est beaucoup plus sensible par lymphoscintigraphie et biopsie du ganglion sentinelle (le premier relais ganglionnaire, la « sentinelle », étant celui qui est le plus à risque d'être atteint par le cancer). La TEP/CT au FDG présente tout de même certains avantages dont sa capacité à détecter de manière non invasive une atteinte cancéreuse au niveau des ganglions de la chaîne mammaire interne (qui se trouve non pas au niveau de l'aisselle, mais bien près du sternum), de même que des ganglions de localisation atypique (au médiastin, en supraclaviculaire). De plus, une TEP/CT au FDG démontrant des ganglions dont le métabolisme est augmenté est fortement suggestive de métastases ganglionnaires de sorte que certaines patientes pourraient éviter une dissection ganglionnaire futile et les complications potentielles qui s'y rattachent comme le lymph?dème. Enfin, l'invasion neurologique et vasculaire du plexus brachial par le cancer peut être difficile à diagnostiquer, même à l'IRM, et la TEP/CT au FDG peut se révéler plus précise dans ces cas.

ÉVALUATION DES MÉTASTASES SYSTÉMIQUES OU À DISTANCE

Il s'agit d'une indication majeure de la TEP/CT au FDG. Dans 5 % des cas de cancer du sein, des métastases systémiques sont présentes au moment du diagnostic initial. Environ une patiente sur trois va éventuellement développer des métastases. La TEP/CT au FDG a l'avantage d'être très sensible (moins pour les cancers de type lobulaire cependant) et permet d'étudier le corps en entier dans la même séance d'examen. Chez les patientes atteintes d'un cancer de stade l et une portion de cel-

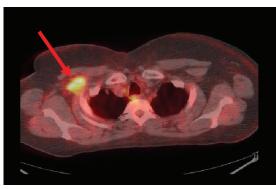
too early to know if the new dedicated PET cameras for breast imaging (Positron Emission Mammography) will be better able to detect and characterize breast tumours. Given that PET images are not degraded by high breast density (as is the case with mammography), this type of camera may be useful for patients who have dense breasts or breast implants. Last, it should be noted that PET/CT with FDG is an excellent imaging tool to measure the cancer's response to chemotherapy before surgery (neoadjuvant chemotherapy) for locally advanced breast cancers, including inflammatory cancers.

DETECTION OF NODAL METASTASES

Although PET/CT with FDG is very good at detecting cancer in normal size nodes, a much more sensitive evaluation of lymph node micrometastases can be made using lymphoscintigraphy with sentinel node biopsy (the first node in the chain, the "sentinel," being the first one to which the cancer would most likely spread). However, PET/CT with FDG still presents certain advantages including its capacity for non-invasive detection of cancer in the internal mammary chain lymph nodes (found not in the axilla but near the sternum), as well as nodes in atypical locations (mediastinal and supraclavicular nodes). In addition, a PET/CT with FDG showing nodes with increased metabolism is highly suggestive of metastasis to the lymph nodes so that some patients could avoid an unnecessary lymph node dissection and the resulting potential complications such as lymphedema. Last, diagnosing neurological and vascular invasion of the brachial plexus by cancer can be difficult, even with MRI; in these cases, PET/CT with FDG may be more accurate.

ASSESSMENT OF SYSTEMIC OR DISTANT METASTASES

Assessing systemic or distant metastases is a major indication for PET/CT with FDG. In 5% of breast cancer cases, systemic metastases are present at the time of the initial diagnosis. Approximately one patient in three will develop metastases. PET/CT with FDG has the advantage of being very sensitive (less so for lobular cancer, however) and makes it possible to study



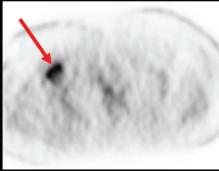


Figure 4 : Étude TEP/CT au FDG détectant et confirmant un envahissement cancéreux du plexus brachial alors que le CT et l'IRM étaient équivoques.

Fig.4
PET/CT with FDG study detecting and confirming cancerous invasion of the brachial plexus when the CT and MRI were equivocal.

les atteintes d'un cancer de stade II, la probabilité de la présence de lésion métastatique à distance est trop faible pour que la TEP/CT au FDG puisse être utile dans le bilan initial de leur cancer du sein. Par contre, chez les patientes porteuses d'un cancer à haut risque de métastases (par exemple, les stades III), la TEP/CT au FDG détecte plus de métastases que le bilan conventionnel. La TEP/CT permet de détecter les métastases les plus fréquentes (pulmonaires, hépatiques et osseuses), de même que des métastases moins classiques (ovaires par exemple).

Une fois le traitement complété, plusieurs patientes vont malheureusement présenter une récurrence ou rechute de la maladie (environ 35 % dans les 10 ans suivant la chirurgie). Dans ces cas, la TEP/CT au FDG est une modalité d'imagerie très sensible pour le bilan d'extension et permet souvent de préciser la nature bénigne ou maligne d'anomalies détectées par un examen de radiologie ou une scintigraphie osseuse. Alors que la scintigraphie osseuse détecte seulement les métastases au niveau osseux, la TEP/CT au FDG permet de détecter des métastases dans tous les organes et elle est également supérieure à la scintigraphie osseuse pour suivre la réponse au traitement de la maladie métastatique osseuse. La TEP/CT permet de guider le traitement d'une récidive en identifiant d'autres métastases insoupçonnées au bilan classique. Auquel cas, une thérapie plus extensive pourra être offerte à la patiente.

CONCLUSION

Il est primordial pour la communauté médicale de bien connaître les avantages ainsi que les limites de la TEP/CT au FDG dans l'investigation du cancer du sein afin de s'assurer d'une utilisation judicieuse de celle-ci. En général, l'examen est donc plus utile pour les stades avancés et la détection des récurrences. Une fois le problème clinique bien identifié, il faut s'assurer que la TEP/CT au FDG soit en mesure d'y répondre.

Autrefois un frein majeur à son utilisation, la disponibilité de cette technologie d'imagerie médicale est de plus en plus grande au Canada, particulièrement au Québec. La TEP/CT au FDG est également davantage utilisée en recherche pour le cancer du sein, son utilisation modifie l'intervalle de temps sans maladie en détectant des métastases plus précocement ou en caractérisant plus précisément anomalies radiologiques de nature

the entire body in one examination session. The probability of distant metastatic lesions in Stage I and II cancer patients is too low for PET/CT with FDG to be useful in their initial breast cancer workup. However, for patients with a cancer that has a high risk of metastasis (Stage III, for example), PET/CT with FDG detects more metastases than a conventional examination. PET/CT makes it possible to detect the most frequent metastases (lung, liver, and bone), as well as those that are less common (such as ovaries).

Once treatment is completed, many patients will unfortunately have a recurrence or relapse (approximately 35% within ten years of surgery). In these cases, PET/CT with FDG is a very sensitive imaging modality for staging and often makes it possible to identify the nature of the benign or malignant anomalies detected during a radiological examination or a bone scan. While bone scans detect only metastases to the bones, PET/CT with FDG can detect metastases to all organs and it is also superior to a bone scan for monitoring the response to treatment for metastatic bone disease. PET/CT makes it possible to guide treatment of a recurrence by identifying other metastases that might go unsuspected with a conventional workup. In which case, more extensive therapy would be offered to the patient.

CONCLUSION

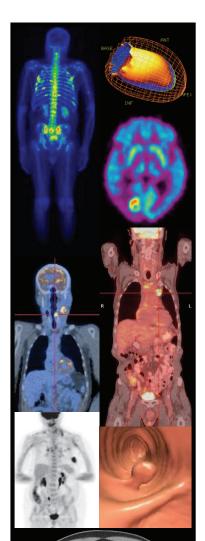
It is of the utmost importance for the medical community to be well aware of the advantages and the limits of PET/CT with FDG in investigating breast cancer to ensure that it is used wisely. In general, the examination is most useful in advanced stages and to detect recurrences. Once the clinical problem has been identified, it is important to ensure that PET/CT with FDG answers it.

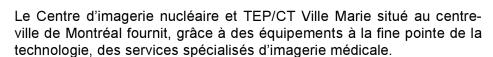
Previously, lack of availability was a major deterrent to using this imaging technology, but it is now becoming more widely available in Canada, particularly in Quebec. PET/CT with FDG is also being used more in breast cancer research; its use changes the disease-free interval through earlier detection of metastases and by more accurately characterizing indeterminate radiological abnormalities.

Efficacité Qualité Service personnalisé Résultats en 48 heures



Votre meilleure option durant la crise des isotopes





Les examens suivants sont offerts :

- TEP/CT pour le diagnostic et le bilan d'extension en cancérologie
- TEP/CT pour les scintigraphies osseuses au Fluor 18
- Examens de médecine nucléaire dont :
 - Scintigraphies osseuses conventionnelles
 - Scintigraphies thyroïdiennes à l'iode 123
 - Scintigraphies myocardiques à l'effort (Persantin)
- Tomodensitométrie (TDM/CT) avec et sans infusion
- Coloscopie virtuelle pour le dépistage du cancer du côlon

Le Centre d'imagerie nucléaire et TEP/CT Ville Marie peut répondre à vos demandes et effectuer la plupart des examens en moins de 48 heures. C'est un avantage prépondérant pour la prise en charge efficace et optimale des patients ayant une pathologie pour laquelle un diagnostic rapide est important; influençant le traitement de la maladie et, conséquemment, son évolution.

Nous offrons un service personnalisé, de qualité et dans un environnement convivial et rassurant pour vos patients. Les examens sont interprétés par des experts dans leur domaine et les rapports sont habituellement disponibles en deçà de 48 heures. Accrédité par la CSST et la SAAQ, plusieurs compagnies d'assurances utilisent également nos services.

Pourquoi attendre?

Centre d'imagerie nucléaire et TEP/CT Ville Marie 2345, rue Guy Montréal (Québec) H3H 2L9 T. 514-933-5885 F. 514-933-4646 1-888-933-5885 info@villemariepetct.com www.villemariepetct.com

ENGAGEMENT DE LANTHEUS IMAGERIE MÉDICALE DANS LE DOMAINE DE LA MÉDECINE NUCLÉAIRE



LANTHEUS MEDICAL IMAGING'S COMMITMENT TO NUCLEAR MEDICINE

Cyrille Villeneuve

Vice-président et directeur général, International Lantheus Imagerie médicale

Vice-President and General Manager, International Lantheus Medical Imaging

antheus Imagerie médicale est fière de contribuer à cet encart spécial sur la médecine nucléaire, une modalité dont on ne pourrait plus se passer et qui fournit des renseignements essentiels aux cliniciens.

À titre de plus grand fournisseur de produits radiopharmaceutiques au Canada, Lantheus Imagerie médicale a pour mission d'améliorer les soins aux patients en proposant des solutions d'imagerie novatrices qui « font la lumière » sur le diagnostic et le traitement des maladies.

Ces solutions comprennent un éventail complet de produits radiopharmaceutiques et de services de médecine nucléaire, ainsi que l'introduction sur le marché d'agents d'imagerie novateurs qui répondent aux besoins actuels et futurs.

À cet égard, nous avons mis sur le marché des produits clés, notamment Cardiolite^{md}, l'agent de perfusion myocardique le plus utilisé au Canada et dans le monde entier, et Gludef^{md}, un agent de tomographie par émission de positrons (TEP) utilisé pour l'évaluation des nodules pulmonaires solitaires.

Pour mieux répondre aux besoins de nos clients, nous avons constitué le plus grand réseau de radiopharmacies au Canada. Nous préparons (conformément aux normes les plus élevées de l'industrie) et livrons des doses individuelles de produits radiopharmaceutiques prêtes à être injectées, permettant ainsi au personnel des services de médecine nucléaire de passer plus de temps avec les patients. Ce réseau offre le summum de l'excellence en matière de service, 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7.

LANTHEUS PREND DES MESURES PROACTIVES POUR REMÉDIER À LA PÉNURIE MONDIALE DE MOLYBDÈNE-99 (MO-99)

Lantheus, qui figure parmi les chefs de file mondiaux dans le domaine de l'imagerie médicale, reconnaît le besoin impérieux de solutions opportunes et efficaces antheus Medical Imaging is a proud contributor to this special insert on nuclear medicine, an invaluable modality that provides clinicians with essential information.

As the largest supplier of radiopharmaceuticals in Canada, Lantheus Medical Imaging has a mission to improve patient care by providing innovative imaging solutions that "bring light" to the diagnosis and management of diseases.

These solutions include offering a comprehensive portfolio of radiopharmaceuticals and nuclear medicine services, as well as bringing to market innovative imaging agents that meet current and future needs.

In this respect, we market a number of key nuclear medicine products, including Cardiolite®, the most used myocardial perfusion agent in Canada and around the world, and Gludef®, a PET imaging agent used for the evaluation of solitary pulmonary nodules.

To better meet our clients' needs, we have developed the largest radiopharmacy network in Canada. This network prepares (according to the highest industry standards) and delivers individual doses of radiopharmaceuticals ready for injection, thereby allowing staff members in nuclear medicine departments to spend more time with their patients. This network offers the ultimate in service excellence, twenty-four hours a day, seven days a week.

LANTHEUS IS TAKING PROACTIVE STEPS TO ADDRESS THE GLOBAL MO-99 SHORTAGE

As a worldwide leader in diagnostic imaging, Lantheus recognizes the critical need for timely, effective solutions to the global shortage of Mo-99 and we are committed to diversifying our supply pour remédier à la pénurie de Mo-99 et s'engage à diversifier sa stratégie de chaîne d'approvisionnement en vue d'atténuer l'effet de la pénurie sur les examens de médecine nucléaire et les soins aux patients.

En mai 2009, Lantheus a annoncé la signature d'une entente avec NTP Radioisotopes (Pty) Ltd., une filiale de Nuclear Energy Corporation of South Africa (Necsa) pour qu'elle fabrique et fournisse régulièrement du Mo-99 à Lantheus. Cette entente souligne l'engagement de Lantheus à fournir de nouvelles solutions pour remédier à l'accès limité au Mo-99 et à la fragilité de la chaîne d'approvisionnement mondial découlant de la récente fermeture du réacteur National Research Universal (NRU) au Canada. Selon les conditions de cette entente, Lantheus recevra une quantité précise de Mo-99 de NTP, ce qui améliorera sa capacité à répondre à la demande de ses clients et/ou à la dépasser. À son tour, NTP s'est associée au fabricant de produits radiochimiques belge IRE pour répondre conjointement aux besoins de

chain strategy in an effort to mitigate the effect of the Mo-99 shortage on nuclear imaging studies and patient care.

In May 2009, Lantheus announced that it has signed an agreement with NTP Radioisotopes (Pty) Ltd., a subsidiary of the Nuclear Energy Corporation of South Africa (Necsa), to manufacture and supply Lantheus with an ongoing volume of Mo-99. This agreement underlines the company's commitment to providing new solutions to address the limited and fragile global Mo-99 supply chain, as evidenced by the recent National Research Universal (NRU) reactor shutdown in Canada. Under the terms of this agreement, Lantheus will receive a specified supply of Mo-99 at regular intervals from NTP, enhancing our ability to meet and/or exceed customer demand. NTP has, in turn, partnered with Belgian radiochemical producer IRE to co-supply the Lantheus requirement and thereby maximize security of ongoing regular



Lantheus et ainsi maximiser la sécurité de ses approvisionnements réguliers en Mo-99. IRE et NTP entretiennent des relations fructueuses de longue date à titre de fournisseurs fiables et constants de Mo-99 auprès de clients importants.

En juin 2009, Lantheus Imagerie médicale a conclu une entente avec la *Australian Nuclear Science and Technology Organisation* (ANSTO) pour recevoir du Mo-99 produit par des cibles d'uranium faiblement enrichi dans le nouveau réacteur OPAL de l'ANSTO. Cette entente d'approvisionnement permet à Lantheus de devenir la première entreprise à fournir au marché canadien du technétium 99m (Tc-99m) dérivé de l'uranium faiblement enrichi et illustre son engagement à assurer un approvisionnement fiable et un accès mondial au Tc-99m, l'isotope utilisé dans environ 80 % de toutes les interventions de médecine nucléaire.

ENGAGEMENT DE LANTHEUS À TROUVER DES SOLUTIONS À LA PÉNURIE MONDIALE DE MO-99

La tomographie par émission de positrons (TEP) est une modalité économique et mondialement reconnue pour améliorer le diagnostic, le traitement et l'évolution de nombreuses maladies, notamment le cancer, les affections cardiaques et la maladie d'Alzheimer. Les recherches actuelles effectuées au Canada et dans le monde entier appuient la TEP en tant que méthode diagnostique et ont constamment démontré qu'elle permettait d'améliorer la détermination des stades évolutifs et le traitement des maladies.

Lantheus s'engage à constituer un réseau pancanadien de distribution de produits radiopharmaceutiques pour la TEP en vue d'encourager l'essor de cette modalité d'imagerie nouvelle et emballante.

À ce jour, Lantheus distribue Gludef^{md} (fludéoxyglucose F-18 pour injection), un produit homologué par Santé Canada, au Québec et dans les Maritimes. Le 12 juin dernier, Lantheus a célébré le début des travaux de construction de son premier laboratoire de produits radiopharmaceutiques pour la TEP situé dans sa radiopharmacie de Mississauga. Gludef ainsi que d'autres agents pour la TEP fabriqués à Mississauga devraient être disponibles d'ici la fin de l'année.

Dans un avenir rapproché, Lantheus prévoit étendre son réseau de distribution de produits radiopharmaceutiques pour la TEP à d'autres provinces afin de permettre la distribution de Gludef et d'autres produits novateurs et emballants qui sont présentement à diverses phases du développement clinique.

Ainsi, tout comme la médecine nucléaire est une modalité en pleine évolution, Lantheus Imagerie médicale continue d'innover. Lorsqu'il est question de prendre les mesures nécessaires pour « faire la lumière » sur le diagnostic et le traitement des maladies, comptez sur nous.

supplies of Mo-99 to Lantheus. IRE and NTP have a long and successful relationship as reliable and consistent suppliers of Mo-99 to key customers.

In June 2009, Lantheus Medical Imaging finalized an arrangement with the Australian Nuclear Science and Technology Organisation (ANSTO) to receive molybdenum-99 (Mo-99) produced from low-enriched uranium (LEU) targets in ANSTO's new OPAL reactor. This supply arrangement positions Lantheus to be the first company to supply technetium-99m (Tc-99m) derived from LEU to the Canadian market and demonstrates the Company's commitment to ensuring reliable supply and global access to Tc-99m, the medical isotope used in approximately 80 percent of all nuclear medicine procedures.

LANTHEUS' COMMITMENT TO FINDING ALTERNATIVE SOLUTIONS TO THE GLOBAL MO-99 SHORTAGE

PET (Positron Emission Tomography) scans are a globally accepted, cost effective way to improve the identification, treatment and outcome of patients with a number of conditions including cancer, heart disease and Alzheimer's. Current research from both Canadian and Global health systems support PET scans as an accepted diagnostic test and has consistently demonstrated improvements in staging and treatment as a result of PET scans.

Lantheus is committed to developing a Positron Emitting Radiopharmaceutical (PER) network across Canada in an effort to support the radiopharmaceutical needs for this new and exciting imaging modality.

Presently, Lantheus distributes an approved Fludeoxyglucose F18 product, Gludef®, in Quebec and Atlantic Canada. On June 12, 2009, we held a ground breaking ceremony at our Mississauga radiopharmacy for our first full service PER laboratory in Ontario. We expect to distribute Gludef and other PERs from Mississauga by year's end.

We also intend on extending our PER reach in Canada through the installation of other PER labs in other provinces in the near future so as to provide the platform for distribution of Gludef and eventually innovative and exciting PERs that are presently in various stages of clinical development.

Lantheus Medical Imaging continues to innovate in pace with the constantly evolving field of nuclear medicine. **Count on us** to do everything in our power to "bring light" to the diagnosis and management of diseases.



Illuminating innovation

Nuclear medicine provides information on perfusion and function that helps you make *enlightened* decisions about patient management.

Lantheus Medical Imaging, the largest supplier of radiopharmaceuticals in Canada, provides innovative diagnostic solutions that *bring light* to the diagnosis and management of disease.







BIÈRES AUTOUR DU MONDE

u'est-ce qui rafraîchit tout en fortifiant, met de bonne humeur les jours de grande chaleur, s'accorde merveilleusement avec une multitude de plats raffinés et fait l'unanimité de l'Europe à l'Amérique, en passant par l'Asie et l'Océanie? Une boisson millénaire fabriquée avec de l'orge germée et aromatisée avec des fleurs de houblon.

PETITE HISTOIRE

Vieille de plusieurs millénaires, l'histoire de la bière est en lien avec celle de la sédentarisation de l'homme et de la culture des céréales. Les premiers écrits relatant des histoires de bière – des tablettes d'argile en provenance de la civilisation Sumérienne, découvertes en Mésopotamie au début du XXe siècle – datent de 5000 ans avant J.-C.

Lorsque l'Homme s'est mis à cueillir les céréales puis à les moudre et à les faire bouillir pour les consommer, il a probablement fait, par inadvertance, la découverte de la bière après avoir consommé une préparation oubliée dans un coin qui avait fermenté à l'air libre. La première bière était née.

Les premières brasseries à voir le jour au Canada le furent à Québec, en 1647. En 1859, il y avait 165 brasseries au pays produisant annuellement plus de 3 millions de gallons de la précieuse boisson. En 1996, en comptant les bistros brasseurs, les microbrasseries, les brasseries nationales et régionales, on dénombrait 155 entreprises brassicoles.

De nos jours, la bière accompagne les repas les plus sophistiqués et les multiples variétés offertes sur le marché sont à même de satisfaire les plus exigeants.

FAMILLES DE BIÈRES

On identifie quatre principales familles de bières : la bière blonde, la bière ambrée, la bière brune et la bière blanche.

La bière blonde est brassée avec des malts blonds. Sa couleur claire est limpide et lumineuse. Sa mousse est très blanche. C'est une bière désaltérante qui met en appétit. Excellente en apéritif, elle se déguste très fraîche. Les microbrasseries québécoises en proposent une vaste gamme, aromatisées aux saveurs les plus diverses, allant de la pomme à la cerise, en passant par le romarin.



et torréfiés et se déguste un peu tempérée, à 8° ou 9° C.

La bière brune est brassée avec des malts bruns et fortement torréfiés. Sa couleur varie du brun acajou au noir d'ébène. Sa mousse est onctueuse, voire crémeuse. La bière brune libère le maximum de son arôme à 10° C, accompagnée de plats et de sauce relevés.

Quant à la bière blanche, elle est d'un blond pâle naturellement voilé. Brassée avec des malts de froment, sa mousse fine et blanche adhère au verre. Elle se déguste de préférence bien fraîche, à 4° ou 6°C, à l'apéritif ou pour accompagner des plats aux saveurs d'agrumes, de vanille ou de menthe.

QUELQUES RÈGLES ÉLÉMENTAIRES

Le plaisir à retirer de la dégustation d'une bière exige le respect de certaines règles élémentaires :



SAVIEZ-VOUS QUE:

Amateurs de la Newcastel

Brown Ale, saviez-vous

que la Doddington Dairy,

une entreprise laitière

située dans la région de

Northumberland en Angleterre, commercialise une

crème glacée aromatisée à

votre bière préférée? Les

propriétaires de laiterie

affirment avoir élaboré un

produit représentatif de

leur coin de pays. Rien ne

les arrête ces Anglais!

Reste à savoir si le volume

des ventes est à la hauteur

de leurs espérances.















42 LE PATIENT Vol. 3, n° 3

Pour des conditions maximales de dégustation, la bière doit être conservée debout, au frais et être consommée rapidement.

Au moment de servir, il faut tenir le verre incliné et verser lentement le long de la paroi sans former de

mousse. Quand le verre est à moitié plein, redressezle rapidement et continuez à verser en éloignant progressivement la bouteille afin d'obtenir une belle mousse. « Une bière bien servie révèle un chapeau de mousse de 3 cm qui protège la saveur de la bière et lui garde tout son arôme », affirment les spécialistes.

ENVIE DE VOUS SUSTENTER? VOICI QUELQUES BONNES ADRESSES DE MICROBRASSERIES À FRÉQUENTER

Bas-Saint-Laurent

Breghel 68, Route 132 Saint-Germain-de-Kamouraska 418-492-3693

Charlevoix

Microbrasserie Charlevoix 2, rue Racine Baie-Saint-Paul 418-240-2332 www.microbrasserie.com

Îles-de-la-Madeleine

À l'abri de la Tempête 286, chemin Coulombe L'Étang-du-Nord Cap-aux-Meules 418-986-5005

Laurentides

Microbrasserie du Lièvre 110, boul. Albiny-Paquette Mont-Laurier 819-623-1622

Mauricie

Les bières de la Nouvelle-France 3451, de la Nouvelle-France Saint-Paulin 819-268-5500 www.lesbieresnouvellefrance.com

Saguenay-Lac-Saint-Jean

La Voie Maltée 2509, rue Saint-Dominique Jonquière 418-542-4373 www.lavoiemaltee.com

Québec

Microbrasserie Archibald 1021, boul. du Lac, Lac Beauport, 418-841-2224 www.archibaldmicrobrasserie.ca

QUELQUES SITES À VISITER:

www.bieremag.ca
www.monsieur-biere.com
www.bieranet.qc.ca
www.broue.com
www.bieresetmonde.com
www.unibroue.com
www.brasseurs-de-france.com
www.bieres.enthousiastes.com

« De nos jours, la bière accompagne les repas les plus sophistiqués et les multiples variétés offertes sur le marché sont à même de satisfaire les plus exigeants. »







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







MILLE LIEUES SOUS LES MERS

de Jules Verne à la plongée sous-marine

Par : Marie-Pierre Gazaille



Croisières luxueuses, voyages d'initiation au yoga en Asie, visites des pyramides d'Égypte et même, depuis quelques années, voyages en navette spatiale, les agences de voyage ne cessent d'innover et de proposer à leur clientèle des périples toujours plus inusités et exotiques. Mais qu'en est-il des fonds marins ? En Suisse sous les glaces, dans l'archipel des Keys américains entre deux cocktails ou encore ici, au Québec, tout près de chez vous, les sites sont nombreux mais ne se ressemblent pas. En apnée pour les débutants ou en plongée profonde pour les mordus, les plus beaux sites de plongée sous-marine ont de quoi émerveiller tous les yeux... ceux des petits comme ceux des grands.

44 LE PATIENT Vol. 3, n° 3

LA PLONGÉE EN APNÉE, ACCESSIBLE À TOUS

Ne nécessitant qu'un masque, un tuba et des palmes, la plongée en apnée est idéale pour une première prise de contact avec l'univers de la plongée. En plus de n'exiger qu'un équipement rudimentaire et disponible en location sur tous les bateaux proposant des excursions organisées, ce type de plongée peut être pratiqué en famille, certaines expéditions acceptant même les enfants en bas âge.

Si ceux qui sont à l'aise dans l'eau peuvent aisément retenir leur souffle et descendre en nageant pour observer faune et flore marines, grand nombre de poissons et de plantes aquatiques peuvent être aperçus de la surface, ce qui laisse au plongeur le loisir de respirer au moyen de son tuba en se déplaçant d'un banc de poissons à un autre.

En plus d'être accessible à tous, la plongée en apnée est proposée à un coût moindre que la plongée sous-marine, notamment en raison du peu d'équipement fourni aux plongeurs. Selon le site de plongée visité, il faut prévoir entre 25 et 50 \$ par personne pour une excursion. Ce coût couvre toutes les dépenses, incluant le trajet en bateau pour se rendre au site (avis aux personnes sujettes au mal de mer, il faut parfois plus d'une heure de



navigation pour se rendre à destination), l'équipement de plongée et la supervision d'un plongeur certifié qui assurera l'encadrement et la sécurité des plongeurs durant toute la durée de l'excursion. Ce dernier, de même que l'équipage du bateau, fournira aux plongeurs toutes les consignes de sécurité sur leur éventuelle plongée et sera disponible tout au long du voyage pour répondre aux questions de toutes sortes ou pour



UN MAGAZINE À DÉCOUVRIR!

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

ABONNEZ-VOUS ET ÉCONOMISEZ 20 % DU PRIX RÉGULIER

Oui, facturez-moi le magazine Vins & Vignobles pour une période de 12 numéros (2 ans) au prix de :
3.96\$ ch. = 47.52 \$ + T.P.S. 2.38 \$ + T.V.Q. 3.74 \$ = Total 53.64 \$ L'économie est basée sur le prix de détail suggéré de 4,953
Nom:
Adresse: App.:
Ville:
Code postal: _ _ Tél.: _ _ Lel. Lel.

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









assister les apprentis-plongeurs dans leur aventure. Les plus craintifs pourront ainsi demander à l'un des accompagnateurs de descendre à l'eau et de demeurer à leurs côtés durant les premières minutes de leur plongée.

PRESQUE DANS VOTRE COUR, PLONGÉE AU QUÉBEC ET EN ONTARIO

Bien que n'offrant pas les vues marines spectaculaires de la Polynésie ou des îles du Sud, les provinces du Québec et de l'Ontario proposent quelques sites de plongée intéressants pour ceux qui désirent s'initier aux rudiments de ce sport ou encore aux mordus qui ne peuvent se passer de leur tuba très longtemps.

Tout près de chez nous, à quelques heures de route à peine, il est possible de plonger en Gaspésie, notamment aux rives de la Rivière-au-Renard, ainsi qu'à Percé, aux abords du célèbre rocher. Partie intégrante de la faune québécoise, les phoques et les mammifères marins dont vous pourrez vous approcher sauront vous étonner et constitueront de merveilleux souvenirs d'une plongée toute québécoise!

Les excursions qui vous y seront proposées sont d'une durée moyenne d'environ trois heures et disponibles tant pour les plongeurs en apnée que pour les plongeurs en eaux profondes. Fait intéressant également, ces mêmes sites proposent généralement d'autres types de périples dont le plus populaire demeure l'excursion familiale en kayak.

Encore plus près, à quelques kilomètres de Montréal, à Ste-Marthe-sur-le-Lac, il est possible de s'initier à la plongée. La plage la Sablière offre la location, à prix modique, de l'équipement nécessaire et la dimension restreinte de l'étendue d'eau (300 m par 600 m) fait de ce site le lieu parfait pour un premier contact avec la plongée, en famille ou entre amis.

KEY WEST, BIEN PLUS QUE DES POISSONS

Connu entre autres pour détenir le point le plus au sud de tout le territoire des États-Unis, Key West fait partie de l'archipel des Keys et est situé à l'extrémité ouest de ce dernier. Ville touristique par excellence avec ses bistros et ses restaurants offrant un menu composé des poissons et fruits de mer de la région, Key West est également reconnu pour la diversité et la richesse de ses sites de plongée, de même que pour le grand nombre d'excursions offertes au public, pour les débutants comme pour les plus expérimentés.



46 LE PATIENT Vol. 3, n° 3

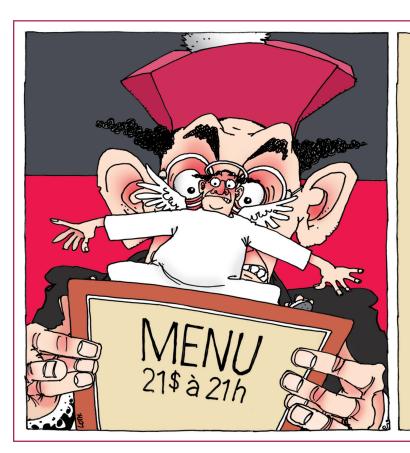


En plus de présenter une grande variété de poissons, une plongée dans les eaux de Key West vous permettra sans doute d'observer plantes aquatiques, tortues... et requins! N'ayez crainte, ces derniers sont généralement des requins nourrices et sont de taille bien moindre que le requin blanc, cauchemar des nageurs et vedette de nombreux films d'épouvante hollywoodiens. Autre point intéressant: la grande quantité de pélicans, énormes oiseaux (certains d'entre eux mesurent près de deux mètres) qui nagent à la surface de l'océan

et se nourrissent de poissons. Totalement inoffensifs, ils se rapprochent sans gêne des plongeurs qui demeurent à la surface et sont de très bons sujets pour les photographies que vous y prendrez en souvenir de votre excursion.

Bien que la variété de poissons soit impressionnante aux abords de Key West, c'est toutefois la beauté des récifs de corail qui retient l'attention. Point central de la majorité des expéditions pratiquées dans cette région des États-Unis, les lon-

« Point central de la majorité des expéditions pratiquées dans cette région des États-Unis, les longues bandes de corail aux abords de Key West présentent l'avantage de pouvoir être observées tant par les plongeurs sous-marins que par ceux qui demeurent en surface, notamment en raison de la clarté particulière des eaux et des fonds marins qui sont relativement peu profonds. »



FAIM DE SOIRÉE

Au choix : une entrée et un plat \underline{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 faisan en croûte, confiture d'oignons.
Assiette de cochonnailles, œuf dur mayonnaise.

Assiette de cochonnailles, 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



www.chezleveque.ca



« En plus de présenter une grande variété de poissons, une plongée dans les eaux de Key West vous permettra sans doute d'observer plantes aquatiques, tortues... et requins! »

ques bandes de corail aux abords de Key West présentent l'avantage de pouvoir être observées tant par les plongeurs sous-marins que par ceux qui demeurent en surface, notamment en raison de la clarté particulière des eaux et des fonds marins qui sont relativement peu profonds. Certains sites offrent même aux plongeurs la chance de côtoyer des dauphins, lesquels peuvent également être observés de la rive, et même, pour un confort absolu, de certaines terrasses où il vous sera possible de déguster un cocktail propre à la région.

Et tant qu'à faire le détour par Key West, pourquoi ne pas en profiter pour savourer la cuisine locale ? Key Lime Pie, tarte au citron vert, le dessert exquis fait à base de limes de la région, les Margaritas, dont les barmans de la région possèdent le secret absolu... le tout accompagné d'un coucher de soleil aux milles couleurs, bref, une soirée de détente pour terminer en beauté votre journée de plongée.

DÉPAYSEMENT TOTAL, PLONGÉE SOUS LES GLACES EN SUISSE

Pour les aventuriers plus téméraires et ayant déjà une connaissance et une expérience de la plongée sous-marine, c'est en Suisse que se trouve la plus inusité des expériences de plongée.

C'est sur le site du Lac de Lioson, situé à 1850 m d'altitude dans les Alpes Vaudoises (le site est accessible via la station des Mosses) que sont organisées des excursions de plongée... sous glace! Cinq mois durant l'année, soit de décembre à avril, des clubs locaux offrent aux touristes déià expérimentés en matière de plongée des excursions dans des eaux dont la température frôle le point de congélation (en général, entre 1 et 2° C). Ces eaux froides exigent non seulement le port d'une combinaison étanche afin d'éviter le risque d'hypothermie pour les plongeurs, mais limite également le temps que ces derniers peu-

vent passer sous l'eau. Ces contraintes ne diminuent toutefois en rien le plaisir des plongeurs, puisqu'en plongée sous glace, le principal centre d'intérêt que constituent les jeux de lumières du soleil sur la glace est observable en demeurant à la surface des eaux. Les sculptures que présentent la surface inégale de la glace et les bulles d'air qui v demeurent emprisonnées ravonnent sous l'effet de la lumière naturelle et éblouissent les plongeurs, même les plus expérimentés.

La très basse température de l'eau a également comme avantage d'offrir aux plongeurs une grande visibilité et n'empêche pas certaines espèces marines comme la truite, accoutumée au froid, d'accompagner les plongeurs le temps de quelques coups de palmes. Réservée au plongeurs d'expérience et nécessitant la supervision d'un quide spécialisé en raison des courants importants et de l'importance de bien pouvoir s'orienter sous l'eau (les plongeurs ne pouvant mettre fin à leur plongée qu'en empruntant l'un des trous percés dans la glace à cet effet, le reste de la glace étant très épaisse et incassable), la plongée sous glace demeure un voyage impressionnant qui vaut le détour. De plus, outre la plongée, la Suisse est un pays aux paysages d'hiver spectaculaires et qui offre un grand nombre de sports et d'activités à pratiquer durant la saison froide.







12,5 mg, 25 mg et 50 mg de sunitinib Inhibiteur de tyrosine kinases, antinéoplasique

Pour le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique (ARM) à cellules claires, SUTENT a fait l'objet d'une autorisation de commercialisation conditionnelle dans l'attente des résultats d'études permettant d'attester ses bienfaits cliniques. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation.



Résumé des renseignements posologiques



Critères de sélection des patients

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE: SUTENT (malate de sunitinib) est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique (ARM, ou *MRCC*, pour *metastatic renal cell carcinoma*) à cellules claires.

[AC-C] L'indication de SUTENT dans le traitement de l'ARM est fondée sur les résultats statistiquement significatifs qui ont été obtenus pour la survie sans évolution chez des patients présentant un indice fonctionnel favorable (ECOG 0-1). Aucune amélioration de la survie globale n'a été démontrée

Enfants: L'innocuité et l'efficacité de SUTENT chez l'enfant n'ont pas été établies (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Personnes âgées (> 65 ans): Parmi les 450 sujets atteints d'une tumeur solide évalués au cours des essais cliniques sur SUTENT, 115 (25,6 %) avaient 65 ans ou plus. Dans l'ensemble, on n'a pas décelé de différence sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité entre les sujets âgés et les plus jeunes.

CONTRE-INDICATIONS: SUTENT (malate de sunitinib) est contre-indiqué dans les cas d'hypersensibilité au malate de sunitinib ou à l'un des autres ingrédients de SUTENT. Voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.

SUTENT est contre-indiqué chez la femme enceinte.

Populations particulières

Femmes enceintes: Aucune étude comparative rigoureuse n'a été menée pour évaluer l'emploi de SUTENT chez la femme enceinte. Des études chez l'animal, comportant l'administration du médicament à répétition, ont mis en évidence divers effets sur les organes reproducteurs. Il ne faut pas administrer SUTENT aux femmes enceintes ni à celles qui n'emploient pas une méthode contraceptive efficace. Si le médicament est administré durant la grossesse ou que la patiente devient enceinte durant un traitement par ce médicament, il faut la prévenir des dangers possibles pour le fœtus. Il faut avertir les femmes capables de procréer d'éviter de devenir enceintes durant un traitement par SUTENT.

Femmes qui allaitent : Le sunitinib et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait chez les rates, mais on ne sait pas s'ils le sont chez l'humain. Puisque les médicaments passent souvent dans le lait maternel humain et que les nourrissons risquent d'avoir des réactions indésirables graves, il faut déconseiller aux femmes d'allaiter durant un traitement par SUTENT.

Contraception masculine: Les patients de sexe masculin qui n'ont pas été stérilisés doivent employer une méthode de contraception efficace durant le traitement par SUTENT, car le médicament peut se trouver dans les spermatozoïdes et affecter le développement embryofœtal chez la partenaire sexuelle fécondée pendant le traitement.

Enfants: On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité de SUTENT chez l'enfant (*voir la section* INDICATIONS). Cependant, on a observé des cas de dysplasie physaire chez des macaques cynomolgus dont les cartilages de conjugaison n'étaient pas calcifiés, après un traitement de 3 mois par le sunitinib à des doses équivalant à environ 0,4 fois la dose recommandée chez l'humain (DRH) d'après l'exposition générale (ASC) au médicament. La dysplasie, dont l'incidence et la gravité étaient fonction de la dose, s'est révélée réversible avec l'arrêt du traitement.

Atteinte hépatique: Une dose unique de 50 mg de SUTENT a été administrée à des patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh) et à un groupe témoin ayant une fonction hépatique normale. D'après les paramètres pharmacocinétiques évalués, aucun réglage posologique ne semble nécessaire dans les cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée. SUTENT n'a toutefois pas été étudié dans les cas d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh). En outre, l'emploi de doses multiples n'a pas été étudié en présence d'une atteinte hépatique.

Atteinte rénale : On n'a pas évalué l'administration de SUTENT en présence d'une atteinte rénale.

AC-C Population de patients atteints d'un adénocarcinome rénal métastatique (ARM) (ou MRCC)

Adénocarcinome rénal métastatique (ARM) jamais traité: Une étude de phase III avec répartition aléatoire visant à évaluer SUTENT employé seul par rapport à l'IFN- α a été menée chez des patients atteints d'un ARM jamais traité. Le paramètre d'évaluation principal était la survie sans évolution du cancer. Les paramètres d'évaluation secondaires étaient le temps écoulé avant la reprise évolutive, le taux de réponse objective, la survie globale et l'innocuité. La survie sans évolution a été définie comme la durée de l'intervalle entre la répartition aléatoire et la première des deux occurrences

suivantes : la première observation documentée d'une reprise évolutive du cancer ou la mort sans égard à la cause. Le temps écoulé avant la reprise évolutive a été défini comme la durée de l'intervalle entre la répartition aléatoire et la première observation d'une reprise évolutive du cancer. Le taux de réponse objective a été défini comme la proportion des patients chez qui, selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), une réponse complète (RC) ou partielle (RP) était confirmée. La survie globale a été définie comme la durée de l'intervalle entre la répartition aléatoire et la mort, toutes causes confondues. L'innocuité a été évaluée selon le type, la fréquence, l'intensité et la gravité des effets indésirables et des anomalies de laboratoire, le moment où ils se sont manifestés et leur lien éventuel avec le traitement.

Dans cette étude, 750 patients ont été répartis au hasard en 2 groupes égaux, l'un recevant 50 mg de SUTENT, 1 fois par jour selon un schéma 4/2, et l'autre, l'IFN- α , administré par voie sous-cutanée, à raison de 9 MUI, 3 fois par semaine. Au cours du premier cycle, les patients du groupe IFN- α ont reçu des doses croissantes allant de 3 MU par dose durant la première semaine à 6 MU par dose durant la deuxième semaine, puis à 9 MU par dose par la suite. La tumeur a été évaluée le 28e jour des 4 premiers cycles, puis toutes les 12 semaines par la suite. Au terme du premier cycle, 65 des 375 patients sous IFN- α et 39 des 375 patients sous SUTENT avaient vu leur maladie évoluer ou étaient morts. Les patients ont été traités jusqu'à une reprise évolutive du cancer ou jusqu'à leur retrait de l'étude, pour une autre raison.

La population en intention de traiter retenue pour l'analyse provisoire comptait 750 patients : 375 affectés à SUTENT et 375 à l'IFN- α . Dans ce dernier groupe, 15 sujets ont retiré leur consentement avant le début du traitement; la population traitée comptait donc 375 patients sous SUTENT et de 360 sous IFN- α . Les examens histologiques ont révélé que 90 % des sujets des 2 groupes souffraient d'un ARM à cellules claires. L'âge, le sexe, la race et l'indice fonctionnel ECOG des sujets étaient semblables, et les groupes SUTENT et IFN- α ont été équilibrés à cet égard. Les caractéristiques démographiques et personnelles des sujets sont décrites dans le tableau 9. Les métastases présentes au début de l'étude siégeaient le plus souvent (groupe SUTENT vs IFN- α) aux poumons (78 % vs 80 %), aux ganglions lymphatiques (58 % vs 53 %) et aux os (30 % vs 30 %), et la majorité des patients présentaient des métastases à deux endroits ou plus (80 % vs 77 %).

Une analyse provisoire prévue au protocole a fait ressortir un avantage statistiquement significatif de SUTENT sur l'IFN- α pour le paramètre d'évaluation principal, la survie sans évolution dans le groupe SUTENT étant plus du double de celle du groupe IFN- α (47,3 vs 22,0 semaines). Comme les résultats d'ensemble pouvaient avoir été influencés par les résultats des patients du groupe IFN- α dont la maladie avait évolué ou qui étaient morts avant d'avoir atteint la dose de 9 MU (voir la page précédente), on a réalisé une analyse supplémentaire de laquelle on a exclu les données de ces patients. Les résultats de cette analyse ont également fait ressortir une différence significative de la survie sans évolution entre les 2 groupes (RRI = 0,343, IC à 95 % : 0,24-0,48, p < 0,0001). La survie médiane sans évolution a été estimée à 48.3 vs 31.3 semaines (SUTENT vs IFN- α).

Le taux de réponse objective, l'un des paramètres d'évaluation secondaires, était plus du quadruple dans le groupe SUTENT par rapport au groupe IFN- α (27,5 % vs 5,3 %). Il était trop tôt pour déterminer les bienfaits de SUTENT quant à la survie globale; au moment de cette analyse, 374 des 750 sujets (50 %) participaient toujours à l'étude : 248/375 (66 %) dans le groupe SUTENT et 126/375 (34 %) dans le groupe IFN- α . Les résultats sur l'efficacité sont résumés dans le tableau 10, et la courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans évolution est illustrée à la figure 2. Les analyses complémentaires ont fourni des résultats similaires, qui ont résisté aux contrôles effectués en fonction des caractéristiques démographiques (âge, sexe, race et indice fonctionnel) et des facteurs de risque connus.



Renseignements relatifs à l'innocuité

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Les patients traités par SUTENT (malate de sunitinib) doivent être sous la surveillance d'un médecin qualifié ayant de l'expérience dans l'administration des antinéoplasiques.

- $\bullet \ \ \text{H\'emorragie tumorale (} \textit{voir H\'emorragie}\text{)}$
- Baisse de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) (*voir* **Dysfonctionnement ventriculaire gauche**).
- Hypertension (voir Hypertension).
- SUTENT n'a pas été étudié chez des patients souffrant de dysfonctionnement rénal ou hépatique grave.
- Myopathie et/ou rhabdomyolyse.

<u>Carcinogenèse et mutagenèse</u> : On n'a pas étudié le potentiel carcinogène du sunitinib

On a évalué le potentiel mutagène du sunitinib au cours d'une série d'essais *in vitro* (mutation bactérienne, aberration chromosomique de lymphocytes humains) et *in vivo* (test du micronoyau dans les cellules de moelle osseuse du rat); le sunitinib n'a pas causé de lésion chromosomique.

Système cardiovasculaire

Hypertension : La tension artérielle des sujets a été surveillée de façon systématique au cours des essais cliniques. Dans un essai chez des patients jamais traités, un sujet a dû abandonner en cours de route en raison d'une hypertension de grade 4 liée au traitement.

Dans l'essai sur l'ARM jamais traité, environ 24 % des patients sous SUTENT et 1 % des patients sous interféron- α (IFN- α) ont présenté une hypertension liée au traitement; elle était marquée (TAS > 200 mmHg ou TAD > 110 mmHg) chez 5 % des patients sous SUTENT et 1 % des patients sous IFN- α .

Dans les essais sur l'ARM réfractaire aux cytokines, une hypertension (tous grades confondus) a été signalée en tant qu'effet indésirable chez 47/169 patients (28 %) sous SUTENT. Une élévation de la tension artérielle (TAS > 150 mmHg ou TAD > 100 mmHg) a été observée

au moins 1 fois chez 86 des 165 patients (52 %), et elle était sèvère (TAS > 200 mmHg ou TAD > 110 mmHg) chez 10 des 165 patients (6 %). Elle a nécessité un report du traitement ou une réduction de dose chez 8 des 165 patients (4 %).

Il faut surveiller la tension artérielle des patients qui reçoivent SUTENT et traiter l'hypertension, le cas échéant, au moyen d'un antihypertenseur standard. Un arrêt temporaire du traitement par SUTENT est recommandé dans les cas d'hypertension marquée. Le traitement peut être repris une fois l'hypertension maîtrisée.

Les patients dont l'hypertension n'est pas maîtrisée malgré une médication ne doivent pas être traités par SUTENT.

Dysfonctionnement ventriculaire gauche: Durant un traitement par SUTENT, on a observé une baisse de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) ≥ 20 % et sous la limite inférieure de la normale (LIN) chez environ 2 % des patients ayant une TSGI, 4 % des patients ayant un ARM réfractaire aux cytokines et 2 % des témoins sous placebo.

Durant l'étude sur l'ARM jamais traité, 21% et 12% des patients sous SUTENT et sous IFN- α , respectivement, ont présenté une FEVG inférieure à la LIN. Une insuffisance cardiaque a été diagnostiquée chez 1 patient (<1%) sous SUTENT.

Dans les études 1 et 2 sur l'ARM réfractaire aux cytokines, 24 patients en tout (14 %) ont eu des valeurs de la FEVG sous la LIN durant le traitement par SUTENT. La FEVG est revenue à la normale spontanément chez 5 d'entre eux; chez 5 autres, elle est revenue à la normale après une intervention notée au dossier (diminution de la dose chez 3 patients; ajout d'un antihypertenseur ou d'un diurétique chez 2 patients); 8 patients ont abandonné l'étude sans qu'on note de retour à la normale, et 6 patients poursuivent l'étude sans que leur FEVG se soit rétablie.

Les patients ayant subi une complication ou une intervention cardiaques moins de 12 mois avant l'administration de SUTENT (infarctus du myocarde, y compris l'angine grave/instable, pontage coronarien ou pontage d'une artère périphérique, insuffisance cardiaque symptomatique, accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire, embolie pulmonaire) ont été exclus des essais cliniques sur SUTENT. On ne sait donc pas si de tels patients sont plus exposés au dysfonctionnement ventriculaire gauche associé à SUTENT. Il est conseillé aux médecins de soupeser le risque en regard des bienfaits potentiels du traitement. Durant un traitement par SUTENT, il faut surveiller étroitement ces patients, afin de déceler tout signe ou symptôme d'insuffisance cardiaque, et procéder à des évaluations initiales et périodiques de la FEVG. Chez les patients exempts de facteurs de risque cardiaque, il est conseillé d'évaluer la fraction d'éjection au départ.

En présence de signes cliniques d'insuffisance cardiaque, il est recommandé de mettre fin au traitement par SUTENT. Chez les patients exempts de signes d'insuffisance cardiaque, mais dont la fraction d'éjection est < 50 % et inférieure de > 20 % à sa valeur initiale, il faut interrompre l'administration de SUTENT ou réduire la dose du médicament.

Prolongation de l'intervalle QT : Il existe des données cliniques démontrant que SUTENT prolonge les intervalles QT et PR et diminue la fréquence cardiaque. Les patients qui accusaient une prolongation de l'intervalle QTc ou un bloc auriculoventriculaire ou qui prenaient des médicaments pouvant altérer le rythme cardiaque ont été exclus des essais déterminants. On ne connaît donc pas l'innocuité de SUTENT dans ces populations. Comme la prolongation excessive de l'intervalle PR peut provoquer un bloc auriculoventriculaire, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit SUTENT en association avec d'autres médicaments qui peuvent entraîner une prolongation de l'intervalle PR, par exemple les bêtabloquants, les bloqueurs des canaux calciques, les digitaliques et les inhibiteurs de la protéase du VIH.

D'après les résultats des essais précliniques (in vitro et in vivo), SUTENT entraîne une prolongation de l'intervalle QT.

Il faut être particulièrement vigilant lorsqu'on administre SUTENT à des patients dont le risque de torsades de pointes, sous l'effet de médicaments pouvant prolonger l'intervalle QTc, est plus élevé que la normale, de même qu'à ceux qui, outre SUTENT, prennent un médicament pouvant prolonger l'intervalle QTc (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

La bradycardie et le bloc auriculoventriculaire sont des facteurs de risque reconnus de torsades de pointes. Pour cette raison, et puisque SUTENT provoque une prolongation de l'intervalle QTc accompagnée d'une prolongation des intervalles PR et RR, le risque d'altération du rythme cardiaque est particulièrement préoccupant. Le risque de torsades de pointes est accru en cas de prolongation de l'intervalle QT. Des torsades de pointes ont été observées chez moins de 0,1 % des patients exposés à SUTENT.

Le traitement par SUTENT doit être interrompu en présence de symptômes évocateurs d'une arythmie.

Manifestations thromboemboliques veineuses/embolie pulmonaire : Une manifestation thromboembolique veineuse s'est produite chez 7 (2 %) des patients recevant SUTENT pour un ARM jamais traité et 4 (2 %) des sujets des 2 études sur l'ARM réfractaire aux cytokines. Six (6) de ces patients ont subi une embolie pulmonaire de grade 3 (1 cas) ou 4 (5 cas), et 5 ont subi une thrombose veineuse profonde de grade 1 (1 cas), 3 (3 cas) ou 4 (1 cas). Le traitement a été interrompu chez 1 seul de ces patients. Dans le groupe recevant l'IFN- α pour un ARM jamais traité, des manifestations thromboemboliques veineuses ont touché 6 patients (2 %) : thrombose veineuse profonde de grade 3 dans 1 cas (< 1 %) et embolie pulmonaire dans 5 cas (1 %), dont 1 de grade 1 et 4 de grade 4.

Autres mises en garde au sujet de la fonction cardiovasculaire : Deux (2) patients atteints d'un ARM jamais traité ont subi un infarctus du myocarde (l'un de grade 2 et l'autre de grade 3), et 1 patient a présenté une ischémie myocardique de grade 3. Deux (2) patients ayant un ARM réfractaire aux cytokines ont eu une ischémie du myocarde de grade 3, 1 patient a subi un effet « toxique cardiovasculaire » de grade 2 déclaré en tant qu'effet indésirable et 1 patient est mort d'un infarctus du myocarde durant le traitement.

Interactions médicamenteuses: Le sunitinib est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4. Il existe un risque d'interactions avec les médicaments inhibiteurs ou inducteurs de cette isoenzyme (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Système endocrinien/métabolisme

Effets sur la fonction surrénale: Durant les études précliniques où l'on a administré le sunitinib de façon répétée à des rats et à des singes pendant 14 jours à 9 mois, on a observé un effet toxique sur les glandes surrénales à une concentration plasmatique à peine supérieure (1,1 fois) à l'ASC mesurée durant les essais cliniques. Hémorragie, nécrose, congestion, hypertrophie et inflammation constituent les altérations histologiques observées dans les glandes surrénales. Au cours des essais cliniques, les examens d'imagerie (TDM ou IRM) de 336 patients traités par SUTENT n'ont révélé aucun signe d'hémorragie ni de nécrose des surrénales. On a soumis plus de 400 sujets à des épreuves de stimulation par l'hormone corticotrope (ACTH) durant de nombreux essais cliniques sur SUTENT. Au cours des études sur l'ARM réfractaire aux cytokines, 28 patients dont le résultat des épreuves était normal au départ ont eu des résultats anormaux par la suite, et 3 patients ont présenté une insuffisance surrénale en cours de traitement, mais qui, de l'avis de l'investigateur, n'était pas liée à l'emploi de SUTENT.

On doit surveiller les patients traités par SUTENT, afin de déceler toute insuffisance surrénale quand ils sont soumis à diverses situations stressantes telles qu'une intervention chirurgicale, un trauma ou une infection grave.

Hypothyroïdie: Même si elle n'a fait l'objet d'aucune analyse prospective dans le cadre des essais cliniques, l'hypothyroïdie a été déclarée à titre d'effet indésirable chez 2 % des patients du groupe SUTENT et 1 patient (< 1 %) du groupe IFN- α , au cours de l'étude sur l'ARM jamais traité, de même que chez 4 % des sujets des deux essais sur l'ARM réfractaire aux cytokines. Par ailleurs, on a signalé des hausses du taux de l'hormone thyréotrope (TSH) chez 2 % des patients atteints d'un ARM réfractaire aux cytokines. Dans l'ensemble, 7 % des sujets ayant un ARM ont présenté des signes cliniques ou des résultats d'analyse dénotant l'apparition d'une hypothyroïdie durant le traitement.

Les patients qui ont des symptômes évocateurs d'hypothyroïdie, tels que la fatigue, doivent être soumis à des examens de laboratoire permettant d'évaluer la fonction thyroïdienne et recevoir, s'il y a lieu, les soins standard qui s'imposent.

Annareil digestif

Perforation du tube digestif: De rares cas de complications gastro-intestinales graves, parfois même mortelles, y compris une perforation du tube digestif (probablement attribuable à une nécrose tumorale), sont survenus chez des patients porteurs de tumeurs abdominales traités par SUTENT.

Hémorragie : Dans l'étude sur l'ARM jamais traité, 28 % des patients recevant SUTENT et 7 % des patients sous IFN- α ont connu des complications hémorragiques. Le nombre de patients touchés par des complications hémorragiques de grade 3 ou plus, liées au traitement a été de 7 (1,9 %) sous SUTENT et de 0 (0 %) sous IFN- α .

Dans le traitement de l'ARM réfractaire aux cytokines, des complications hémorragiques se sont produites chez 26 % (50/169) des patients sous SUTENT; la plupart étaient de grade 1 ou 2, mais il y a eu un cas d'hémorragie de grade 3 (plaie à un pied). Deux (2) sujets qui avaient des métastases aux poumons ont présenté une hémoptysie que l'on a jugée attribuable à SUTENT.

Le plus souvent, les complications hémorragiques ont pris la forme d'une épistaxis. Chez les patients ayant un ARM, on a aussi observé des hémorragies rectales, gingivales, digestives hautes, génitales et des hémorragies de plaies, mais moins fréquemment.

On a observé des cas d'hémorragie tumorale liée au traitement chez des patients traités par SUTENT. Ces complications peuvent être soudaines; dans les cas de tumeurs pulmonaires, elles peuvent prendre la forme d'une hémoptysie ou d'une hémorragie pulmonaire graves et potentiellement mortelles. Deux sujets traités par SUTENT au cours d'un essai clinique sont morts d'une hémorragie pulmonaire; ils étaient atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules métastatique. L'examen histologique a révélé la présence de cellules épidermoïdes chez les 2 sujets. SUTENT n'est pas indiqué contre le cancer du poumon non à petites cellules.

L'évaluation systématique de cette complication devrait inclure une série d'hémogrammes et un examen physique.

<u>Troubles sanguins</u>: Des cas de baisse du nombre absolu de neutrophiles de grades 3 et 4 ont été signalés chez 13,1 % et 0,9 % des patients, respectivement. Des cas de baisse de la numération plaquettaire de grades 3 et 4 ont été signalés chez 4 % et 0,5 % des patients, respectivement. Dans l'ensemble, ces manifestations n'ont pas été cumulatives, elles se sont révélées réversibles et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement. Il est recommandé de procéder à un hémogramme au début de chaque cycle de traitement par SUTENT. Les soins prodigués en cas de troubles sanguins peuvent inclure l'administration de facteurs de stimulation des colonies.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique: Dans les études sur l'ARM jamais traité, des élévations de grade 3 ou 4 des taux d'amylase et de lipase ont été décelées à des fréquences respectives de 5 % et de 16 % dans le groupe SUTENT et de 3 % et de 6 % dans le groupe IFN-α. Dans les études sur l'ARM réfractaire aux cytokines, des augmentations de grade 3 ou 4 de l'amylase et de la lipase ont été observées chez 4,8 % et 16,9 %, respectivement, des patients traités par SUTENT. Tant dans le traitement de l'ARM, les hausses de la lipase ont été transitoires et n'ont généralement pas été associées à des signes ni à des symptômes de pancréatite. Deux (2) sujets (0,4 %) porteurs d'une tumeur solide ont fait une pancréatite. Une insuffisance hépatique a été signalée chez moins de 1 % des patients traités par SUTENT pour une tumeur solide. En présence de symptômes de pancréatite ou d'insuffisance hépatique, il faut cesser d'administrer SUTENT et prodiguer les soins qui s'imposent.

Système nerveux

Convulsions: SUTENT n'a pas fait l'objet d'une évaluation chez les patients porteurs de métastases avérées au cerveau. Au cours des essais cliniques sur SUTENT, on a observé des

épisodes de convulsions chez < 1 % des sujets porteurs de métastases au cerveau objectivées par radiographie.

En outre, de rares cas (< 1 %) de convulsions associées à des signes radiologiques d'un syndrome réversible de leucoencéphalopathie postérieure ont été rapportés: aucun n'a été fatal. Les sujets ayant des convulsions accompagnées de signes ou de symptômes compatibles avec ce syndrome, tels que hypertension, céphalée, baisse de la vigilance, altération des facultés mentales et perte de vision, y compris la cécité d'origine corticale, doivent recevoir les soins nécessaires, dont une médication pour maîtriser l'hypertension. Il est recommandé d'interrompre le traitement par SUTENT, puis de décider de l'utilité de le reprendre une fois le sujet rétabli; les preuves en faveur d'une reprise du traitement sont cependant très limitées.

Peau et annexes cutanées : Un changement de coloration de la peau, qui serait attribuable à la couleur jaune du principe actif, est un effet indésirable fréquent qui s'observe chez environ 30 % des patients. Il faut informer les patients qu'une dépigmentation des cheveux ou de la peau peut également se produire durant le traitement par SUTENT. L'assèchement, l'épaississement ou le fendillement de la peau, la formation de vésicules ou des éruptions sporadiques sur la paume des mains et la plante des pieds sont d'autres effets cutanés possibles.

Les effets ci-dessus ne se sont pas révélés cumulatifs; en général, ils ont été réversibles, n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement et peuvent être soulagés par des agents topiques.

EFFETS INDÉSIRABLES

Apercu: En tout, 2208 sujets porteurs d'une tumeur solide, dont 927 (42 %) ayant un ARM, ont reçu SUTENT (malate de sunitinib) dans le cadre de 25 essais cliniques terminés ou en cours. La plupart ont reçu SUTENT (malate de sunitinib) 1 fois par jour, sous la forme d'une capsule de 50 mg pour la voie orale, comme dose initiale, selon un schéma 4/2. Durant l'essai clinique avec répartition aléatoire sur l'ARM jamais traité, 360 patients ont reçu l'IFN-α. La plupart des effets indésirables sont réversibles et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement. Au besoin, ils peuvent être corrigés par un réglage posologique ou une interruption du traitement.

AC-C Effets indésirables observés chez les patients atteints d'un ARM

Patients n'ayant jamais été traités : Dans l'étude de phase III sur l'ARM, la population traitée retenue pour l'analyse provisoire de l'innocuité comptait 735 patients, dont 375 avaient été affectés au hasard à SUTENT et 360, à l'IFN-α. La durée médiane du traitement a été de 169,0 jours dans le groupe SUTENT et de 123,5 jours dans le groupe IFN-α. Les doses ont été réduites chez 121 patients (32 %) du groupe SUTENT et 77 patients (21 %) du groupe IFN- $\!\alpha$. Le traitement a été interrompu chez 142 patients (38 %) du groupe SUTENT et 115 patients (32 %) du groupe IFN- α . Les taux d'abandons dus à des effets indésirables liés au traitement (v compris des manifestations associées à la maladie sous-jacente) ont été de 6 % et de 9 % dans les groupes SUTENT et IFN-α, respectivement. La plupart des effets indésirables liés au traitement ont été de grade 1 ou 2 dans les 2 groupes. Des effets indésirables de grade 3 ou 4 liés au traitement ont été signalés chez 55 % et 31 % des patients sous SUTENT et sous IFN-α, respectivement. Les principaux effets indésirables, tous grades confondus, associés à SUTENT sont la fatigue, la diarrhée, les nausées, la stomatite, l'hypertension, le syndrome mains-pieds et une baisse de la fraction d'éjection. Le tableau 1 contient une liste comparative des effets indésirables liés au traitement signalés couramment (à une fréquence d'au moins 10 %) par les patients recevant SUTENT ou l'IFN-α.

Tableau 1: Effets indésirables liés au traitement signalés chez au moins 10 % des sujets ayant reçu SUTENT ou l'IFN- α pour un ARM jamais traité

Effet indésirable, n (%)	SUTENT (n = 375)		IFN- α (n = 360)	
	Tous		Tous	
	grades	Grades 3/4	grades	Grades 3/4
	confondus		confondus	
Tous	357 (95,2)	206 (54,9)	329 (91,4)	113 (31,4)
Troubles sanguins et				
lymphatiques				
Thrombopénie	57 (15,2)	25 (6,6)	5 (1,4)	0 (0)
Neutropénie	51 (13,6)	25 (6,7)	25 (6,9)	9 (2,5)
Troubles du métabolisme et				
de l'alimentation				
Anorexie	96 (25,6)	4 (1,1)	94 (26,1)	5 (1,4)
Perte d'appétit	29 (7,7)	0 (0)	37 (10,3)	0 (0)
Troubles du système nerveux				
Dysgueusie	158 (42,1)	0 (0)	49 (13,6)	0 (0)
Céphalées	41 (10,9)	2 (0,5)	50 (13,9)	0 (0)
Troubles vasculaires				
Hypertension	89 (23,7)	31 8,3)	4 (1,1)	1 (0,3)
Troubles respiratoires,				
thoraciques et médiastinaux				
Épistaxis	44 (11,7)	3 (0,8)	4 (1,1)	0 (0)
Troubles digestifs				
Diarrhée	199 (53,1)	18 (4,8)	45 (12,5)	0 (0)
Nausées	166 (44,3)	12 (3,2)	120 (33,3)	4 (1,1)
Dyspepsie	96 (25,6)	2 (0,5)	11 (3,1)	0 (0)
Stomatite	94 (25,1)	3 (0,8)	6 (1,7)	1 (0,3)
Vomissements	90 (24,0)	13 (3,5)	36 (10,0)	2 (0,6)
Douleurs abdominales*	45 (12,0)	4 (1,1)	14 (3,9)	0 (0)
Sécheresse buccale	40 (10,7)	0 (0)	23 (6,4)	1 (0,3)

Atteintes cutanées ou sous- cutanées				
Éruptions cutanées**	85 (22,7)	2 (0,6)	26 (7,3)	2 (0,6)
Érythrodysesthésie palmo-	00 (22,7)	2 (0,0)	20 (7,07	2 (0,0)
plantaire ou syndrome				
mains-pieds	76 (20,3)	19 (5,1)	2 (0,6)	0 (0)
Sécheresse cutanée	60 (16,0)	1 (0,3)	17 (4,7)	0 (0)
Changement de coloration de				
la peau	58 (15,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Changement de la couleur des				
cheveux	54 (14,4)	0 (0)	1 (0,3)	0 (0)
Atteintes des tissus				
ostéomusculaire ou				
conjonctif				
Douleur aux extrémités	42 (11,2)	2 (0,5)	11 (3,1)	0 (0)
Arthralgie	33 (8,8)	1 (0,3)	45 (12,5)	0 (0)
Myalgie	20 (5,3)	1 (0,3)	56 (15,6)	1 (0,3)
Troubles généraux				
et atteintes au point				
d'administration				
Fatigue	191 (50,9)	27 (7,2)	184 (51,1)	42 (11,7)
Inflammation des muqueuses	75 (20,0)	6 (1,6)	4 (1,1)	1 (0,3)
Asthénie	63 (16,8)	17 (4,5)	71 (19,7)	13 (3,6)
Pyrexie	27 (7,2)	3 (0,8)	121 (33,6)	0 (0)
Frissons	24 (6,4)	2 (0,5)	103 (28,6)	0 (0)
Résultats d'examen				
Baisse de la fraction d'éjection	38 (10,1)	8 (2,1)	10 (2,8)	2 (0,6)
Perte pondérale	34 (9,1)	0 (0)	43 (11,9)	0 (0)

*Les termes suivants ont été combinés : douleur abdominale et douleur épigastrique

Durant l'étude sur l'ARM jamais traité, des anomalies de grade 4 aux épreuves de laboratoire ont été décelées chez 20 patients (17 %) du groupe SUTENT et 14 (10 %) du groupe IFN-α, les plus fréquentes étant une hyperuricémie (SUTENT : 12 %; IFN- α : 8 %) et une élévation de la lipasémie (SUTENT : 3 %; IFN- α : 1 %). Les principales anomalies de grade 3 observées dans les 2 groupes ont été une élévation de la lipasémie (SUTENT : 13 %; IFN- α : 5 %) et une hypophosphatémie (SUTENT : 4 %; IFN- α : 6 %); dans le groupe SUTENT uniquement : une hyponatrémie (5 %) et une élévation de l'amylasémie (4 %); et dans le groupe IFN- $\!\alpha$: une hyperglycémie (6 %). Le tableau 2 décrit les anomalies hématologiques relevées chez les patients atteints d'un ARM jamais traité.

Tableau 2 : Anomalies* des résultats de laboratoire apparues durant le traitement chez au moins 10 % des patients ayant reçu SUTENT ou l'IFN- α pour un ARM jamais traité

	ARM jamais traité			
	SUTENT (n = 375)		1 = 360)
Analyse de laboratoire	Tous les	Grades	Tous les	Grades
N (%)	grades*	3/4*a	grades*	3/4*b
Appareil digestif				
ASAT	195 (52)	6 (2)	124 (34)	6 (2)
ALAT	171 (46)	10 (3)	140 (39)	6 (2)
Lipase	196 (52)	60 (16)	153 (43)	23 (6)
Phosphatase alcaline	156 (42)	7 (2)	126 (35)	6 (2)
Amylase	118 (31)	19 (5)	101 (28)	8 (2)
Bilirubine totale	72 (19)	3 (1)	6 (2)	0 (0)
Bilirubine – méthode				
indirecte	46 (12)	4 (1)	3 (1)	0 (0)
Fonction rénale /				
Métabolisme				
Créatinine	246 (66)	1 (<1)	175 (49)	1 (<1)
Acide urique	155 (41)	43 (12)	112 (31)	29 (8)
Créatine kinase	152 (41)	1 (<1)	35 (10)	2 (1)
Phosphore	134 (36)	17 (5)	115 (32)	22 (6)
Calcium – baisse	132 (35)	1 (<1)	133 (37)	0 (0)
Glucose – baisse	73 (19)	0 (0)	54 (15)	1 (<1)
Albumine	68 (18)	3 (1)	67 (19)	0 (0)
Glucose – hausse	58 (15)	10 (3)	49 (14)	20 (6)
Sodium – baisse	51 (14)	18 (5)	41 (11)	9 (3)
Potassium – hausse	42 (11)	7 (2)	54 (15)	13 (4)
Sodium — hausse	40 (11)	0 (0)	35 (10)	0 (0)
Hématologie				
Neutrophiles	271 (72)	44 (12)	166 (46)	24 (7)
Hémoglobine	266 (71)	11 (3)	232 (64)	16 (4)
Plaquettes	244 (65)	30 (8)	77 (21)	0 (0)
Lymphocytes	223 (59)	44 (12)	227 (63)	79 (22)
Leucocytes	292 (78)	19 (5)	202 (56)	8 (2)

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 3.0 Anomalies de grade 4 chez les patients sous SUTENT : acide urique $(12\,\%)$, lipase $(3\,\%)$, amylase (1 %), neutrophiles (1 %), ALAT (< 1 %), calcium – baisse (< 1 %), phosphore (< 1 %), potassium – hausse (< 1%), sodium – baisse (< 1%) et hémoglobine (< 1%).

^{**}Les termes suivants ont été combinés : éruption cutanée, éruption érythémateuse, éruption exfoliative, éruption folliculaire, éruption papulaire, éruption pruritique, éruption maculopapulaire et éruption psoriasiforme.

b Anomalies de grade 4 chez les patients sous IFN-α : acide urique (8 %), lipase (1 %), amylase (< 1 %), calcium – hausse (< 1 %), glucose – baisse (< 1 %), potassium – hausse (< 1 %) et hémoglobine (< 1 %).</p>

Adénocarcinome rénal métastatique (ARM) réfractaire aux cytokines : Les données ci-dessous portent sur 169 patients atteints d'un ARM réfractaire aux cytokines ayant été exposés à SUTENT au cours des études 1 et 2. La durée médiane du traitement a été de 5,5 mois (valeurs extrêmes : 23 jours et 11,2 mois) dans l'étude 1 et de 7,9 mois (valeurs extrêmes : 6 jours et 1,3 an) dans l'étude 2. Des interruptions de traitement ont eu lieu chez 48 patients (45 %) de l'étude 1 et 45 patients (71 %) de l'étude 2; une réduction de la dose a été effectuée à une ou plusieurs reprises chez 23 patients (22 %) de l'étude 1 et 22 patients (35 %) de l'étude 2. La participation à l'étude a été interrompue de façon permanente en raison d'effets indésirables liés au traitement chez 7 patients (8 %) de l'étude 1 et 6 patients (10 %) de l'étude 2. Les effets indésirables liés au traitement chez au moins 10 % des patients atteints d'un ARM sont présentés dans le tableau 3, d'après le degré maximal de gravité atteint. Presque tous ces patients ont éprouvé des effets indésirables liés au traitement. Les effets les plus fréquents (signalés chez au moins 20 % des patients) ont été les suivants : fatigue; troubles digestifs tels que nausées, diarrhée, stomatite, dyspepsie, vomissements et constipation; dysgueusie; changement de coloration de la peau; anorexie; et éruption cutanée. La fréquence relative des effets indésirables les plus courants sans égard à la cause était semblable à celle des effets indésirables liés au traitement.

Tableau 3: Effets indésirables liés au traitement signalés chez au moins $10\,\%$ des patients traités par SUTENT dans les 2 études sur l'ARM réfractaire aux cytokines

Effet indésirable	Tous grades, n (%)	Tous grades, n (%)
Tous les effets indésirables liés au traitement signalés chez \geq 10 % des patients	166 (98,2)	91 (53,9)
Troubles sanguins et lymphatiques	57 (33,7)	30 (15,8)
Anémie	21 (12,4)	6 (3,6)
Leucopénie	24 (14,2)	10 (5,9)
Neutropénie	24 (14,2)	14 (8,3)
Thrombopénie	23 (13,6)	11 (6,5)
Troubles oculaires	17 (10,1)	0 (0,0)
Troubles digestifs	156 (92,3)	15 (8,9)
Constipation	34 (20,1)	0 (0,0)
Diarrhée	83 (49,1)	5 (3,0)
Dyspepsie	69 (40,8)	1 (0,6)
Glossodynie	25 (14,8)	0 (0,0)
Nausées	84 (49,7)	2 (1,2)
Stomatite	70 (41,4)	6 (3,6)
Vomissements	52 (30,8)	2 (1,2)
Troubles généraux et atteintes au point		
d'administration	118 (69,8)	19 (11,2)
Fatigue	102 (60,4)	18 (10,7)
Inflammation des muqueuses	30 (17,8)	1 (0,6)
Infections et infestations	21 (12,4)	4 (2,4)
Résultats d'examen*	65 (38,5)	31 (20,1)
Baisse de la fraction d'éjection	24 (14,2)	4 (2,4)
Augmentation de la lipasémie	17 (10,1)	15 (8,9)
Troubles du métabolisme et de l'alimentation	68 (40,2)	9 (5,3)
Anorexie	47 (27,8)	1 (0,6)
Atteintes des tissus ostéomusculaire		
ou conjonctif	45 (26,6)	3 (1,8)
Douleur aux extrémités	21 (12,4)	1 (0,6)
Troubles du système nerveux	101 (59,8)	6 (3,6)
Dysgueusie	71 (42,0)	0 (0)
Céphalées	25 (14,8)	1 (0,6)
Troubles mentaux	17 (10,1)	2 (1,2)
Troubles respiratoires, thoraciques		
et médiastinaux	40 (23,7)	3 (1,8)
Atteintes cutanées ou sous-cutanées	122 (72,2)	12 (7,1)
Sécheresse cutanée	22 (13,0)	0 (0,0)
Érythème	20 (11,8)	0 (0,0)
Changement de la couleur des cheveux	24 (14,2)	0 (0,0)
EPP	21 (12,4)	6 (3,6)
Éruption	44 (26,0)	1 (0,6)
Changement de coloration de la peau	54 (32,0)	0 (0,0)
Troubles vasculaires	40 (23,7)	11 (6,5)
Hypertension	28 (16,6)	7 (4,1)

Degrés de gravité attribués conformément au Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 3.0

*Un patient (0,6 %) était manquant.

 $Abr\'eviations: n = nombre \ de \ sujets; \ EPP = \'erythrodyses th\'esie \ palmo-plantaire \ ou \ syndrome \ mains-pieds$

Les anomalies des résultats d'analyse apparues durant le traitement chez au moins $10\,\%$ des sujets atteints d'un ARM sont présentées dans **le tableau 4**, d'après le degré maximal de gravité atteint. Les anomalies hématologiques relevées parmi les sujets atteints d'un ARM étaient comparables à celles qui ont été observées chez l'ensemble des sujets atteints d'une tumeur solide.

Tableau 4 : Anomalies des résultats d'analyse relevées après le début du traitement chez au moins 10 % chez des sujets atteints d'un ARM réfractaire aux cytokines (population traitée)

	Total 50 mg, 1 f.p.j., schéma 4/2 (N = 169)			
Analyse de laboratoire	Grade 1-4, n (%) Grade 3/4, n (
Tous		105 (62,1%)		
Appareil digestif				
Albumine (hypoalbuminémie)	47 (27,8)	0 (0,0)		
Phosphatase alcaline	93 (55,0)	3 (1,8)		
Amylasémie	47 (27,8)	8 (4,7)		
Taux d'ASAT/ALAT	97 (57,4)	6 (3,6)		
Lipasémie	84 (49,7)	28 (16,6)		
Bilirubinémie totale	20 (11,8)	1 (0,6)		
Fonction rénale / Métabolisme				
Calcium (hypercalcémie)	19 (11,2)	1 (0,6)		
Calcium (hypocalcémie)	72 (42,6)	1 (0,6)		
Créatine-kinase	65 (38,5)	2 (1,2)		
Créatininémie	100 (59,2)	2 (1,2)		
Glucose (hyperglycémie)	30 (17,8)	6 (3,6)		
Glucose (hypoglycémie)	34 (20,1)	0 (0,0)		
Hypophosphatémie	37 (21,9)	15 (8,9)		
Potassium (hyperkaliémie)	23 (13,6)	7 (4,1)		
Sodium (hypernatrémie)	22 (13,0)	1 (0,6)		
Sodium (hyponatrémie)	17 (10,1)	6 (3,6)		
Uricémie	83 (49,1)	25 (14,8)		
Hématologie				
Anémie	125 (74,0)	12 (7,1)		
Neutropénie	116 (68,6)	22 (13,0)		
Lymphopénie	99 (58,6)	33 (19,5)		
Thrombopénie	99 (58,6)	5 (3,0)		

Degrés de gravité attribués conformément au Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 3.0; il n'existe pas de critères de gravité pour toutes les analyses effectuées dans le cadre de l'étude; au besoin, on a résumé les résultats d'un patient une seule fois pour chaque analyse en utilisant le degré maximal observé après le début du traitement.

Abréviations : n = nombre de sujets; N = nombre total de sujets.

<u>Autres effets indésirables</u>

Appareil locomoteur: Des cas de rhabdomyolyse ont été signalés chez certains sujets au cours d'essais cliniques non déterminants (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et FEFFETS INDÉSIRARI ES)

Système cardiovasculaire: Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Embolie pulmonaire: Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Fonction pancréatique: Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Convulsions: Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Hypothyroïdie: Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Données recueillies après la commercialisation: Les effets indésirables mentionnés ci-dessous ont été recensés après l'autorisation de mise en marché de SUTENT. Comme ces effets sont déclarés volontairement par une population de taille incertaine, leur fréquence et leur lien causal avec l'exposition au médicament ne peuvent pas toujours être établis avec certitude.

Des cas d'infection grave (avec ou sans neutropénie), parfois mortelle, ont été signalés.

De rares cas de myopathie et/ou de rhabdomyolyse, s'accompagnant parfois d'insuffisance rénale aiguë, ont été rapportés. La plupart des patients touchés avaient des facteurs de risque préexistants et/ou prenaient en concomitance des médicaments ayant un lien connu avec de tels effets indésirables. Les patients présentant des signes ou des symptômes de toxicité musculaire doivent être pris en charge conformément aux pratiques médicales standard (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

<u>Aperçu</u>: Le sunitinib est métabolisé principalement par l'isoenzyme CYP3A4. Il existe un risque d'interactions avec les médicaments, les aliments et les plantes médicinales qui sont des inhibiteurs ou des inducteurs de cette isoenzyme.

Interactions médicament-médicament

Inhibiteurs de la CYP3A4: L'administration concomitante de SUTENT (malate de sunitinib) et d'un inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4 peut faire augmenter la concentration de SUTENT. On recommande d'éviter d'administrer SUTENT en concomitance avec des inhibiteurs de la CYP3A4, notamment les bloqueurs des canaux calciques non dihydropyridiniques (p. ex. diltiazem et vérapamil), les antifongiques (p. ex. kétoconazole, fluconazole, itraconazole et voriconazole), les antibiotiques de la famille des macrolides (p. ex. érythromycine, clarithromycine et télithromycine); les antibiotiques de la classe des fluoroquinolones (p. ex. ciprofloxacine et norfloxacine) et certains agents anti-VIH (p. ex. ritonavir et indinavir).

Inducteurs de la CYP3A4: L'administration concomitante de SUTENT et d'un inducteur de l'isoenzyme CYP3A4 peut faire baisser la concentration de SUTENT. On recommande d'éviter d'administrer SUTENT en concomitance avec des inducteurs de la CYP3A4, notamment les barbituriques (p. ex. phénobarbital), les anticonvulsivants (p. ex. carbamazépine et phénytoïne), la rifampine, les glucocorticoïdes, la pioglitazone et certains anti-VIH (p. ex. éfavirenz et névirapine).

Médicaments prolongeant l'intervalle QT/QTc: L'emploi concomitant de SUTENT et d'un autre médicament prolongeant l'intervalle QT/QTc est à proscrire. Toutefois, si un tel traitement s'avère nécessaire, il faut être particulièrement vigilant. Les médicaments ayant été associés à une prolongation de l'intervalle QT/QTc et/ou à des torsades de pointes sont énumérés ci-dessous (liste non exhaustive). Sont comprises dans cette liste les classes chimiques ou pharmacologiques dont certains médicaments, mais pas nécessairement tous, ont entraîné des prolongations de l'intervalle QT/QTc et/ou des torsades de pointes :

- antiarythmiques (classe IA, p. ex., quinidine, procaïnamide, disopyramide; classe III, p. ex., amiodarone, sotalol, ibutilide; classe IC, p. ex., flécaïnide, propafénone);
- antipsychotiques (p. ex., thioridazine, chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol);
- antidépresseurs (p. ex., amitriptyline, imipramine, maprotiline, fluoxétine, venlafaxine);
- · opiacés (p. ex., méthadone);
- macrolides (p. ex., érythromycine, clarithromycine, télithromycine);
- quinolones (p. ex., moxifloxacine, gatifloxacine, ciprofloxacine);
- antipaludéens (p. ex., quinine);
- pentamidine:
- antifongiques azolés (p. ex., kétoconazole, fluconazole, voriconazole);
- médicaments contre les troubles digestifs (p. ex., dompéridone, antagonistes des récepteurs 5-HT3 tels que granisétron, ondansétron, dolasétron);
- agonistes des récepteurs bêta-2-adrénergiques (p. ex., salmétérol, formotérol);
- tacrolimus

Médicaments qui prolongent l'intervalle PR: Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit SUTENT en association avec d'autres médicaments qui peuvent entraîner une prolongation de l'intervalle PR, par exemple les bêtabloquants, les bloqueurs des canaux calciques, les digitaliques et les inhibiteurs de la protéase du VIH (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Prolongation de l'intervalle QT).

La liste ci-dessus de médicaments pouvant interagir avec SUTENT n'est pas complète. On doit consulter la littérature scientifique courante pour obtenir plus d'information.

Interactions médicament-aliment: Comme le jus de pamplemousse exerce un effet inhibiteur sur la CYP3A4, son ingestion durant un traitement par SUTENT peut ralentir la biotransformation de SUTENT et faire augmenter sa concentration plasmatique (voir la section Interactions médicament-médicament). Le jus de pamplemousse est déconseillé durant le traitement par SUTENT.

Interactions médicament-herbe médicinale : Le millepertuis est un puissant inducteur de la CYP3A4. Son administration à des patients traités par SUTENT peut accélérer la biotransformation de SUTENT et faire diminuer sa concentration plasmatique (voir la section Interactions médicament-médicament). Le millepertuis est déconseillé durant le traitement par SUTENT.

To report an adverse event, please contact: your physician, pharmacist or Pfizer Medical Information: 1-800-463-6001.



Administration

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION : La dose recommandée de SUTENT (malate de sunitinib) est de 50 mg 1 fois par jour par la voie orale, selon un schéma cyclique de 4 semaines suivies de 2 semaines de repos. SUTENT peut être pris avec ou sans nourriture.

Modification de la dose: La dose quotidienne ne doit pas dépasser 50 mg ni être inférieure à 25 mg. Il est recommandé de modifier la dose par paliers de 12,5 mg, en fonction de la tolérance du patient.

Inhibiteurs de la CYP3A4 : L'administration concomitante de malate de sunitinib et de kétoconazole, un inhibiteur de la CYP3A4, a produit des hausses de 49 % de la $C_{\rm max}$ et de 51 % de l'ASC $_{\rm 0...m}$ du sunitinib et de son métabolite actif combinés, après la prise d'une dose unique de malate de sunitinib par des volontaires sains. Chez les patients qui reçoivent un inhibiteur puissant de la CYP3A4 comme le kétoconazole, il peut être nécessaire de réduire la dose de SUTENT jusqu'à un minimum de 25 mg par jour; il faut également surveiller de près la réponse et la tolérance du patient ($voir\ la\ section\ INTERACTIONS\ MÉDICAMENTEUSES). Il est conseillé d'opter pour un médicament concomitant de rechange qui soit exempt ou presque d'effet inhibiteur sur la CYP3A4. À NOTER : Cette recommandation se fonde sur des données pharmacocinétiques obtenues chez des volontaires sains. L'innocuité et l'efficacité de SUTENT pris en concomitance avec un inhibiteur de la CYP3A4 n'ont pas été établies dans les essais cliniques menés jusqu'ici. Au cours des 2 études sur l'ARM réfractaire aux cytokines, aucune modification de la dose initiale de SUTENT n'a été apportée chez les 14 patients sur 169 qui prenaient aussi un puissant inhibiteur de la CYP3A4.$

Inducteurs de la CYP3A4 : L'administration concomitante de malate de sunitinib et de rifampine, un inducteur puissant de la CYP3A4, a produit des réductions de plus de 23 % de la Cmax et de 46 % de l'ASC $_{\scriptscriptstyle 0.....}$ du sunitinib et de son métabolite actif combinés, après la prise d'une dose unique de SUTENT par des volontaires sains. Chez les patients qui reçoivent SUTENT en concomitance avec un inducteur puissant de la CYP3A4, comme la rifampine, il peut être nécessaire d'augmenter la dose de SUTENT (dose maximale de 50 mg); il faut également surveiller de près la réponse et la tolérance du patient (*voir la section* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Il est conseillé d'opter pour un médicament concomitant de rechange qui soit exempt ou presque d'effet inducteur sur la CYP3A4. À NOTER : Cette recommandation se fonde sur des données pharmacocinétiques obtenues chez des volontaires sains. L'innocuité et l'efficacité de SUTENT pris en concomitance avec un inducteur de la CYP3A4 n'ont pas été établies dans les essais cliniques menés jusqu'ici. Au cours des 2 études sur l'ARM réfractaire aux cytokines, aucune modification de la dose initiale de SUTENT n'a été apportée chez les 33 patients sur 169 qui prenaient aussi un puissant inducteur de la CYP3A4.

Populations particulières: Il n'est pas nécessaire de régler la dose en fonction de l'âge, du poids, de la clairance de la créatinine, de la race, du sexe ou de l'indice fonctionnel ECOG du patient.

SURDOSAGE: Aucun cas de surdosage par SUTENT (malate de sunitinib) n'a été rapporté lors des essais cliniques terminés. Le traitement du surdosage par SUTENT consiste en des mesures générales de soutien. Il n'existe pas d'antidote propre à SUTENT en cas de surdosage. S'il y a lieu, on peut éliminer le médicament non absorbé en provoquant des vomissements ou par lavage d'estomac.



Références d'étude

RÉFÉRENCES: 1. Jewett M, Knox J, Kollmansberger C, Basiuk J *et al.* The 2008 Kidney Cancer Forum, January 31–February 2, 2008. Consensus Guideline: Management of Kidney Cancer: Canadian Kidney Cancer Forum Consensus Statement. *Can Urol Assoc J* 2008;2(3):175–182. **2.** Motzer RJ, Michaelson MD, Rosenberg J *et al.* Sunitinib efficacy against advanced renal cell carcinoma. *J Urol* 2007;178:1883–1887. **3.** Monographie de SUTENT. Pfizer Canada Inc., 2008.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES SUR LE PRODUIT

Monographie fournie sur demande.

Les patients traités par SUTENT doivent être sous la surveillance d'un médecin qualifié ayant de l'expérience dans l'administration des produits antinéoplasiques.

Il faut avertir les femmes capables de procréer des risques associés à SUTENT pour le fœtus et d'éviter de devenir enceintes durant un traitement par SUTENT.

Les patients ayant subi une complication cardiaque, une embolie pulmonaire ou une manifestation cérébrovasculaire au cours des 12 mois précédant les études cliniques n'y étaient pas admissibles. Par conséquent, on ne sait pas si les patients atteints en concomitance d'une de ces affections sont plus exposés au dysfonctionnement ventriculaire gauche associé à SUTENT. Durant un traitement par SUTENT, il faut surveiller étroitement ces patients, afin de déceler tout signe ou symptôme d'insuffisance cardiaque. Chez les patients exempts de facteurs de risque cardiaque, il est conseillé d'évaluer la fraction d'éjection au départ.

En présence de signes cliniques d'insuffisance cardiaque, il est recommandé de mettre fin au traitement par SUTENT.

SUTENT a été associé au prolongement de l'intervalle QT, qui est fonction de la dose administrée, ce qui peut entraîner un risque accru d'arythmies ventriculaires, y compris les torsades de pointes, qui ont été signalées chez < 0.1~% des patients.

Des manifestations hémorragiques, dont des hémorragies tumorales, ont été observées. Il faut procéder à des hémogrammes en série et à des examens physiques.

L'hypothyroïdie peut survenir. Il faut examiner la fonction thyroïdienne des patients qui présentent des signes et des symptômes d'hypothyroïdie et leur administrer les soins standards qui s'imposent.

Des cas d'hémorragie dans la glande surrénale ont été observés lors d'études chez l'animal. Il faut examiner la fonction surrénale des patients soumis à diverses situations stressantes telles qu'une intervention chirurgicale, un traumatisme ou une infection grave.

Il est recommandé de faire un hémogramme et une analyse de la chimie sanguine au début de chaque cycle de traitement.

Chez les patients qui prennent des inhibiteurs ou des inducteurs de la CYP3A4, il est recommandé d'ajuster la doce

Les anomalies de degré 3 ou 4 le plus fréquemment décelées lors des analyses de laboratoire, chez $\geq 8\,\%$ des patients recevant SUTENT (par rapport à l'interféron alpha), comprenaient l'hyperuricémie (12 % vs 8 %) et une élévation de la lipasémie (13 % vs 5 %). Les anomalies hématologiques de grade 3 ont été la neutropénie (11 % vs 7 %), la lymphopénie (12 % vs 22 %) et la thrombopénie (8 % vs 0 %)³.

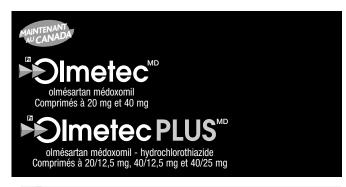
SUTENT™, C.P. Pharmaceuticals International C.V., Pfizer Canada Inc., licencié

© 2009

Pfizer Canada Inc. Kirkland (Québec) H9J 2M5









Résumé des renseignements posologiques



Critères de sélection des patients

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE:

Olmetec MD – Antagoniste des récepteurs AT_1 de l'angiontensine II (ARA). Olmetec PLUS MD – ARA et diurétique.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Olmetec MD est indiqué dans le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée. Olmetec MD peut être administré seul ou en association avec un diurétique thiazidique.

Olmetec PLUS^{MD} est indiqué dans le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée chez les patients pour qui le traitement associatif est approprié.

Olmetec PLUS^{MD} n'est pas indiqué comme traitement initial.

Personnes âgées (≥ 65 ans): Aucune différence générale n'a été observée sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité chez les personnes âgées, comparativement à leurs cadets. Cependant, la sensibilité accrue de certaines personnes âgées n'est pas à négliger.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas encore été établies.

CONTRE-INDICATIONS

Olmetec^{MD} et Olmetec PLUS^{MD} sont contre-indiqués chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ces médicaments ou à l'un des composants de ceux-ci ou de leurs contenants. En raison du composant hydrochlorothiazide, Olmetec PLUS^{MD} est contre-indiqué chez les patients atteints d'anurie et ceux qui présentent une hypersensibilité à d'autres substances dérivées des sulfonamides.



Renseignements relatifs à l'innocuité

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes : Lorsqu'ils sont utilisés pendant la grossesse, les ARA peuvent causer des lésions, voire la mort, chez le fœtus. Le traitement par Olmetec^{MD} et Olmetec PLUS^{MD} doit être interrompu le plus tôt possible lorsqu'une grossesse est détectée.

Cardiovasculaire:

Hypotension chez les patients présentant une déplétion du volume ou une déplétion sodique: Chez les patients dont le système rénine-angiotensine est activé, entre autres les patients présentant une déplétion du volume ou une déplétion sodique (p. ex., les patients traités au moyen de fortes doses de diurétiques), une hypotension symptomatique peut se manifester suivant l'instauration du traitement par Olmetec^{MD} ou Olmetec PLUS^{MD}. Le traitement doit être instauré sous supervision médicale étroite. Des considérations semblables s'appliquent aux patients atteints de cardiopathie ischémique ou de maladie cérébrovasculaire chez lesquels une chute excessive de la tension artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral. En cas d'hypotension, le patient doit être placé en position couchée allongée et recevoir, au besoin, une perfusion de solution saline. Une hypotension transitoire ne constitue pas une contre-indication à la poursuite du traitement, qui peut généralement

être poursuivi sans difficulté une fois la tension artérielle stabilisée ou les déséquilibres sur le plan des électrolytes et des liquides rétablis.

Hépatique/biliaire/pancréatique: Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une déficience légère de la fonction hépatique. Les données sont manquantes quant à l'utilisation d'Olmetec^{MD} à 20 mg et à 40 mg; il est donc recommandé de commencer par une plus faible dose chez les patients atteints de maladie hépatique modérée, et il ne faut pas excéder la dose maximale de 20 mg par jour d'Olmetec^{MD} ou de 20 mg/12,5 mg par jour d'Olmetec PLUSMD. Il faut faire preuve de prudence chez les patients atteints de maladie hépatique, surtout ceux qui présentent des troubles d'obstruction des voies biliaires, car la plus grande partie de l'olmésartan est éliminée par la bile. Aucune donnée n'est disponible sur les patients atteints de maladie hépatique grave; l'utilisation d'Olmetec^{MD} et d'Olmetec PLUS^{MD} n'est donc pas recommandée dans ce groupe de patients. La prudence est de mise lorsqu'il s'agit de prescrire des diurétiques thiazidiques à des patients qui présentent une déficience de la fonction hépatique ou une maladie évolutive du foie puisqu'il suffit d'un déséquilibre mineur sur le plan des liquides et des électrolytes pour précipiter un coma hépatique.

Rénal :

Déficience de la fonction rénale : L'administration d'Olmetec^{MD} et d'Olmetec PLUS^{MD} devrait être associée à une évaluation appropriée de la fonction rénale.

L'utilisation d'Olmetec^{MD} et d'Olmetec PLUS^{MD} chez les patients atteints de déficience grave de la fonction rénale n'est pas recommandée, car on ne possède qu'une expérience limitée chez ce groupe de patients.

Endocrinien/métabolisme :

Dans le cas d'Olmetec PLUSMD, l'évaluation périodique du taux sérique d'électrolytes s'impose à intervalles appropriés pour déceler d'éventuels déséquilibres.

POPULATIONS PARTICULIÈRES

Femmes enceintes : Les médicaments qui agissent directement sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) peuvent entraîner une morbidité ou une mortalité fœtale ou néonatale lorsqu'ils sont administrés aux femmes enceintes. L'utilisation d'un ARA n'est pas recommandée durant la grossesse. En cas de grossesse, le traitement par Olmetec™ ou Olmetec PLUSM doit être interrompu le plus tôt possible. Les données d'épidémiologie concernant les risques tératogènes à la suite d'une exposition à un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (autre classe de produits thérapeutiques interférant avec le SRAA) au cours du premier trimestre de la grossesse n'ont pas été concluantes; cependant, on ne peut exclure une légère augmentation du risque. Étant donné les preuves actuelles sur le risque relatif aux ARA, des risques semblables peuvent exister pour cette classe de médicaments. Les patientes qui prévoient devenir enceintes devraient passer à d'autres antihypertenseurs dont l'innocuité pour usage durant la grossesse est établie. Il faut cesser immédiatement le traitement aux antagonistes de l'angiotensine II dès que la grossesse est diagnostiquée et, le cas échéant, commencer un traitement de

On sait que l'utilisation d'un ARA au cours des deuxième et troisième trimestres entraîne une fœtotoxicité chez l'humain (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification du crâne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie). On devrait suivre de près les nourrissons qui ont été exposés *in utero* à un ARA pour déceler toute apparition d'hypotension, d'oligurie ou d'hyperkaliémie. Si une oligurie survient, il faut avant tout adopter des mesures de soutien pour régulariser la tension artérielle et supporter la perfusion rénale. Une exsanguinotransfusion, ou dialyse, peut être nécessaire comme moyen afin de renverser l'hypotension et (ou) comme traitement substitutif dans les cas de dysfonctionnement rénal; cependant, l'expérience limitée avec ces procédures n'a pas été associée à des avantages cliniques significatifs. On ne sait pas si l'olmésartan peut être éliminé de l'organisme par hémodialyse.

Les diurétiques thiazidiques traversent la barrière placentaire et sont décelés dans le sang du cordon ombilical. L'emploi courant des diurétiques par les femmes enceintes autrement en bonne santé n'est

pas recommandé; il expose la mère et le fœtus à des risques inutiles, y compris une jaunisse fœtale ou néonatale, une thrombocytopénie et possiblement à d'autres effets indésirables signalés chez les adultes.

Femmes qui allaitent: On ne sait pas si l'olmésartan est excrété dans le lait maternel chez l'humain, mais de faibles concentrations de cette substance sont sécrétées dans le lait des rates qui allaitent. Or, bon nombre de médicaments, y compris les diurétiques thiazidiques, sont excrétés ou décelables dans le lait maternel chez l'humain, ce qui représente un risque pour le bébé nourri au sein. C'est pourquoi une décision doit être prise concernant la poursuite ou l'interruption de l'allaitement ou du traitement en tenant compte de l'importance de ce dernier pour la santé de la mère.

EFFETS INDÉSIRABLES

Apercu des effets indésirables du médicament

L'innocuité d'Olmetec^{MD} (olmésartan médoxomil) a été évaluée chez 3 825 patients/sujets traités pour l'hypertension essentielle, y compris 900 patients traités durant au moins 6 mois et plus de 525 patients traités durant au moins 1 an. Parmi ces sujets, 3 275 patients ont reçu de l'olmésartan médoxomil en monothérapie dans le cadre d'essais cliniques contrôlés.

Durant ces essais, le traitement a dû être interrompu en raison des effets indésirables sur le plan clinique chez 2,4 % (79/3 278) des patients recevant Olmetec^{MD} et chez 2,7 % (c.-à-d. 32/1 179) des patients recevant un placebo ou un produit témoin actif.

Le traitement par Olmetec^{MD} était bien toléré, avec une incidence d'effets indésirables semblable à celle du groupe placebo. Les effets indésirables étaient généralement légers, transitoires et non liés à la dose d'olmésartan médoxomil.

Olmésartan médoxomil - hydrochlorothiazide

L'innocuité de l'association olmésartan médoxomil - hydrochlorothiazide a été évaluée chez 1 243 patients traités pour l'hypertension essentielle. Le traitement à l'olmésartan médoxomil - hydrochlorothiazide a été bien toléré, l'incidence des événements indésirables étant comparable à celle du placebo. Ces événements étaient généralement d'intensité légère et transitoires, et ils n'étaient pas liés à la dose d'olmésartan médoxomil - hydrochlorothiazide administrée.

Dans les essais cliniques, la fréquence générale des événements indésirables n'était pas proportionnelle à la dose administrée. Les analyses portant sur le sexe, l'âge et la race des patients n'ont pas révélé de différence entre le groupe olmésartan médoxomil - hydrochlorothiazide et le groupe placebo. Durant ces essais, le traitement a dû être interrompu en raison des effets indésirables chez 2,0 % (25/1 243) des patients hypertendus recevant de l'olmésartan médoxomil - hydrochlorothiazide et chez 2,0 % (7/342) des patients recevant un placebo. Les effets indésirables potentiellement graves suivants ont été signalés dans le cadre d'un traitement par Olmetec^{MD} ou Olmetec PLUS^{MD} dans des essais contrôlés : syncope et hypotension.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Agents augmentant le taux de potassium sérique : Comme Olmetec^{MD} réduit la production d'aldostérone, il faut administrer un diurétique épargneur de potassium ou des suppléments de potassium uniquement dans les cas d'hypokaliémie documentés et avec des suivis fréquents des taux de potassium sérique. Les substituts de sel contenant du potassium doivent aussi être utilisés avec prudence.

Sels de lithium : À l'instar des autres médicaments qui favorisent l'élimination du sodium, l'olmésartan peut réduire la clairance du lithium. Par conséquent, les taux sériques de lithium doivent être surveillés de près si des sels de lithium sont administrés en concomitance avec l'olmésartan médoxomil. En règle générale, le lithium ne doit pas être administré avec des diurétiques. Les agents diurétiques réduisent la clairance rénale du lithium et entraînent un risque élevé de toxicité au lithium.

Pour signaler un événement indésirable, veuillez communiquer avec Schering-Plough en composant le : 1 800 463-5442.

δθ

Administration

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et administration

<u>Olmetec</u>^{MD}: La posologie doit être déterminée en fonction des besoins de chaque patient.

La dose de départ généralement recommandée d'Olmetec^{MD} est de 20 mg 1 f.p.j. lorsque ce médicament est administré en monothérapie à des patients qui ne présentent pas de diminution de volume intravasculaire. On peut augmenter la dose d'Olmetec^{MD} à 40 mg chez les patients dont la tension artérielle doit être abaissée davantage après 2 semaines de traitement. Les doses supérieures à 40 mg ne semblent pas avoir un effet plus important. L'administration de la dose quotidienne en 2 prises n'offre aucun avantage comparativement à l'administration d'une dose équivalente en une seule prise. Les patients qui oublient de prendre une dose doivent attendre l'heure prévue de leur prochaine prise. Ces patients ne doivent pas doubler leur dose. Olmetec^{MD} peut être pris avec ou sans nourriture.

Personnes âgées : En général, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés. Si un ajustement à la hausse jusqu'à la dose maximale de 40 mg par jour est nécessaire, la tension artérielle doit être surveillée de près.

Déficience de la fonction rénale : En raison de l'expérience limitée de doses supérieures dans ce groupe de patients, la dose maximale chez les patients atteints de déficience de la fonction rénale légère à modérée est de 20 mg 1 f.p.j.

Traitement concomitant aux diurétiques : Dans les cas où l'administration d'Olmetec^{MD} seul ne parvient pas à maîtriser la tension artérielle, un diurétique thiazidique peut être ajouté au traitement.

Olmetec PLUS^{MD}: Olmetec PLUS^{MD} ne doit pas être utilisé comme traitement initial. La posologie doit être déterminée en fonction des besoins de chaque patient. Pour réduire le risque d'effets indésirables liés à la dose administrée, il est généralement recommandé d'amorcer le traitement associatif uniquement chez les patients qui n'ont pas obtenu les résultats escomptés en suivant la monothérapie. La posologie d'Olmetec PLUS^{MD} doit être établie en réglant séparément la posologie des deux composantes du médicament.

Substitution du traitement : Une fois l'état du patient stabilisé grâce à la prise des deux composantes du médicament, tel que décrit cidessous, le traitement par Olmetec PLUSMD peut se substituer au schéma instauré, pourvu que les doses ayant permis de stabiliser le patient correspondent à celles de l'association fixe.

Ajustement de la dose en fonction de l'effet clinique : Olmetec PLUS^{MD} est offert en comprimés dosés à 20/12,5 mg, 40/12,5 mg et 40/25 mg. Les patients dont la tension artérielle n'est pas maîtrisée de façon adéquate grâce à l'olmésartan médoxomil ou à l'hydrochlorothiazide (HCTZ) pris seuls peuvent passer au traitement par Olmetec PLUS^{MD} à raison d'une prise par jour. La posologie doit être déterminée en fonction des besoins de chaque patient. Selon la réponse sur le plan de la tension artérielle, la posologie peut être ajustée à intervalles de 2 à 4 semaines.

L'effet antihypertenseur d'Olmetec PLUS^{MD} est proportionnel à la dose de ses deux composantes selon une gamme de teneurs comprises entre 10/12,5 mg et 40/25 mg. La posologie d'Olmetec PLUS^{MD} est d'un comprimé une fois par jour. Il n'est pas recommandé de prendre plus d'un comprimé par jour. Les patients qui oublient de prendre une dose doivent attendre l'heure prévue de leur prochaine prise. Ces patients ne doivent pas doubler leur dose.

Personnes âgées : En général, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés. Si un ajustement à la hausse jusqu'à la dose maximale de 40/25 mg par jour est nécessaire, la tension artérielle doit être surveillée de près.

Déficience de la fonction rénale : En raison de l'expérience limitée de doses supérieures dans ce groupe de patients, la dose maximale chez les patients atteints de déficience de la fonction rénale légère à modérée est de 20/12,5 mg 1 f.p.j.



Références d'études

1. Oparil S, Williams D, Chrysant SG et al. « Comparative efficacy of olmesartan, losartan, valsartan, and irbesartan in the control of essential hypertension », J Clin Hypertens (Greenwich), 2001;3(4):283-91,318.

* Essai multicentrique, effectué en contrôle parallèle, à double insu et avec répartition aléatoire auprès de 578 personnes sur une période de 12 semaines, ayant pour but de comparer l'efficacité de doses initiales d'ARA spécifiques. Cet essai se composait en premier lieu d'une période de préinclusion de 4 semaines durant laquelle un placebo a été administré à simple insu, puis d'une phase de traitement actif administré à double insu, d'une durée de 8 semaines. La T.A. des sujets admissibles a été mesurée dans le cadre d'un monitoring ambulatoire à la quatrième semaine (valeur initiale), puis à la huitième. Chacun des médicaments à l'étude a été administré conformément aux doses initiales recommandées, à savoir 20 mg/jr pour Olmetec^{MD}, 80 mg/jr pour Divant, 50 mg/jr pour Cozaar¹ et 150 mg/jr pour Avapro¹. La principale variable d'efficacité a été l'évaluation comparative de l'efficacité d'Olmetec^{MD} en fonction de la variation de la T.A.D. résultant de mesures prises au sphygmomanomètre, en position assise, depuis la première semaine de la phase active de l'essai jusqu'à la huitième. Les variables d'efficacité secondaires ont été les suivantes : variation de la T.A.D. selon les lectures au sphygmomanomètre, en position assise, entre la valeur initiale et celles des semaines 2 et 4; variation de la T.A.S. selon les lectures au sphygmomanomètre, en position assise, entre la valeur initiale et celles des semaines 2, 4, 8; variation des moyennes de T.A.S.A. et de T.A.D.A. d'une période de 24 heures calculées depuis les valeurs o, variation usa injections de n'acche et de n'acche de la mittales jusqu'à celles obtenues à la hultième semaine. Les valeurs tensionnelles systoliques initiales jusqu'à celles obtenues à la hultième semaine. Les valeurs tensionnelles systoliques diastoliques initiales ont été les suivantes (en mmHg) : 157/104 pour le groupe traité par Olmetec¹⁰⁰; 155/104 pour les sujets ayant reçu Diovant; 157/104 pour les personnes traitées par Cozaart; 156/104 pour le groupe ayant reçu Avapro¹.

† Toutes les autres marques de commerce sont la propriété de leurs détenteurs respectifs. RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES SUR LE PRODUIT

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS Cardiovasculaire : Sténose valvulaire :

En théorie, il se pourrait que les patients ayant une sténose aortique présentent un risque particulier de réduction de la perfusion coronarienne, car ils ne présentent pas une aussi grande réduction de la post-charge.

Rénal: Déficience de la fonction rénale: Une altération de la fonction rénale consécutive à l'inhibition du SRAA

est à prévoir chez les patients sensibles. Chez les patients dont la fonction rénale dépend de l'activité du SRAA (p. ex., les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive grave), le traitement aux IECA et aux ARA a été associé à l'oligurie, à l'azotémie évolutive et (rarement) à l'insuffisance rénale aigué et (ou) à la mort. Des résultats similaires sont à prévoir chez les patients traités par Olmetec^{NO} ou Olmetec PULS^{NO}. Les diurétiques thiazidiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints de néphropathie grave.

La prise de diurétiques thiazidiques par des patients atteints de néphropathie risque de précipiter la manifestation de l'azotémie. Des effets cumulés du médicament peuvent se manifester chez des patients présentant une fonction rénale altérée

Si l'atteinte évolutive des reins devient manifeste, il convient d'interrompre ou de mettre définitiv traitement diurétique.

L'utilisation d'olmésartan médoxomil chez les patients atteints de déficience grave de la fonction rénale n'est pas recommandée, car on ne possède qu'une expérience limitée chez ce groupe de patients. Chez les patients

présentant une déficience de la fonction rénale encore plus grave, des diurétiques de l'anse sont préférables aux diurétiques thiazidiques. Par conséquent, Olmetec PLUS^{Wo} n'est pas recommandé chez ces patients. Le traitement par Olmetec^{WO} ou Olmetec PLUS^{WO} doit être instauré sous supervision médicale étroite chez les patients qui risquent de présenter une diminution du volume intravasculaire (p. ex., les patients qui prennent des diurétiques, particulièrement ceux qui présentent un trouble de la fonction rénale), et la prescription d'une dose réduite doit être considérée en début de traitement.

Endocrinien / métabolisme : Dans le cas d'Olmetec PLUS^{MD}, tous les patients recevant un traitement au moyen de diurétiques thiazidiques doivent faire l'objet d'une surveillance pour déceler tout signe clinique de déséquilibre sur le plan des liquides ou des électrolytes : hyponatrémie, alcalose hypochlorémique et hypokaliémie. L'analyse des taux d'électrolytes dans le sérum et dans l'urine est importante dans les cas où les patients présentent des vomissements excessifs ou reçoivent une solution parentérale. Les signes et les symptômes de déséquilibre sur le plan des liquides ou des électrolytes, peu importe la cause, comprennent la sécheresse buccale, la soif, la faiblesse, la léthargie, la somnolence, l'agitation, la confusion, les convulsions, les douleurs et les crampes musculaires, la fatigue musculaire, l'hypotension, l'oligurie, la tachycardie et les troubles gastro-intestinaux comme la nausée et les

Une hypokaliémie peut se manifester, surtout en cas de diurèse vive, de cirrhose grave ou de traitement prolongé Toute interférence avec la prise adéquate d'électrolytes par voie orale favorisers également une hypokaliémie. L'hypokaliémie peut causer de l'arythmie cardiaque et peut également être un facteur sensibilisant ou amplifiant de la réponse du cœur aux effets toxiques de la digitaline (p. ex., l'augmentation de l'irritabilité ventriculaire). Bien que la carence en chlorure au cours du traitement au moyen de diurétiques thiazidiques soit généralement

d'intensité légère et qu'elle ne nécessite pas de traitement précis, sauf dans des circonstances hors de l'ordinaire (entre autres dans les cas de maladie hépatique ou de néphropathie), le traitement substitutif du chlorure peut se révêler nécessaire dans le cadre du traitement de l'alcalose métabolique. L'hyponatrémie par dilution peut survenir chez les patients qui présentent de l'œdème par temps chaud. Le traitement approprié consiste à restreindre la consommation d'eau plutôt que d'administrer du sel, sauf dans les rares cas où l'hyponatrémie est potentiellement mortelle. Dans les cas de déplétion sodée, la substitution est le traitement indiqué

Les diurétiques thiazidiques augmentent l'excrétion du magnésium dans l'urine, ce qui peut entraîner une hypomagnésiémie.

Certains patients traités aux diurétiques thiazidiques peuvent présenter une hyperuricémie ou une crise de goutte

Une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides peut également être associée au traitement aux

diurétiques thiazidiques.
Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer l'excrétion du calcium dans l'urine. Ils peuvent également causer de légères élévations intermittentes du calcium sérique chez les patients pour qui un trouble du métabolisme du calcium n'est pas connu. Une hypercalcémie marquée peut être le signe d'une hyperparathyroidie cachée. Le traitement aux diurétiques thiazidiques doit être interrompu avant la réalisation des analyses de la fonction

Les diurétiques thiazidiques peuvent réduire les taux d'iode protéique (PBI) sans que des signes de trouble thyroïdien se manifestent.

La prise de diurétiques thiazidiques peut entraîner une hyperglycémie. Les besoins en insuline ou en hypoglycémiants oraux des patients diabétiques peuvent être modifiés, et il est possible que des cas de diabète latent se manifestent au cours du traitement aux diurétiques thiazidiques.

Sensibilité/Résistance :

Des réactions d'hypersensibilité à l'HCTZ peuvent survenir chez des patients qui n'ont pas d'antécédents d'allergies ou d'asthme bronchique, mais elles sont davantage susceptibles de se manifester chez les patients

Les diurétiques thiazidiques ont été associés à l'exacerbation ou à l'activation du lupus érythémateux disséminé. Femmes enceintes, données sur les animaux: Olmetec^{NO} – Aucun effet tératogène n'a été observé par suite de l'administration par voie orale de doses atteignant 1 000 mg/kg/jr d'olmésartan médoxomil à des rates enceintes (240 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, selon le nombre de mg/m²) ou de doses atteignant 1 mg/kg/jr à des lapines enceintes (la moitié de la dose maximale recommandée chez l'humain, selon le nombre de mg/m²: l'effet des doses plus fortes sur le développement du fœtus de la lapine n'a pu être évalué car elles se sont révélées létales). Chez le rat, une diminution significative du poids des petits à la naissance ainsi que du gain de poids a été observée par suite de l'administration de doses ≥ 1,6 mg/kg/jr. Des retards sur le plan des jalons du développement et une augmentation de l'incidence de la dilatation du bassinet du rein proportionnelle à la dose ont également été observés par suite de l'administration de doses \geq 8 mg/kg/jr. Chez le rat, la dose à laquelle aucun effet toxique n'a été observé sur le plan du développement est de 0,3 mg/kg/jr, c'est-à-dire environ 1/10 de la dose maximale recommandée chez l'humain (40 mg/jr).

Olmetec PLUS^{MD} – Aucun effet tératogène n'a été observé par suite de l'administration d'olmésartan médoxomil et d'HCTZ dans un rapport de 1,6:1 à des souris enceintes à des doses orales atteignant 1 625 mg/kg/jr (122 fois la dose maximale recommandée chez l'humain sur une base de mg/m²) ou à des rates enceintes recevant des doses orales atteignant 1 625 mg/kg/ir (280 fois la dose maximale recommandée chez l'humain sur une base de mg/m2). Cependant, l'administration du médicament à raison de 1 625 mg/kg/jr (dose toxique, voire mortelle pour la mère) à des rates enceintes s'est traduit par une diminution significative du poids des fœtus, comparativement aux animaux du groupe témoin. Chez le rat, la dose à laquelle aucun effet toxique n'a été observé sur le plan du développement, soit 162,5 mg/kg/jr, est d'environ 28 fois la dose d'Olmetec PLUS^{\(\in\)}0 maximale recommandée chez l'humain sur une base de mg/m², (40 mg d'olmésartan médoxomil/25 mg d'HCTZ/jr).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les patients qui prennent des diurétiques, surtout ceux chez qui un traitement diurétique a été récemment amorcé, peuvent parfois présenter une baisse excessive de la tension artérielle après avoir commencé à prendre de l'olmésartan. On peut réduire au minimum le risque d'hypotension symptomatique lié à l'utilisation de l'olmésartan en cessant l'administration du diurétique avant de commencer le traitement. Aucune interaction médicamenteuse significative du point de vue clinique n'a été associée aux diurétiques thiazidiques.

Olmetec^{ino} a réduit la C_{max} et l'ASC de la pravastatine d'environ 25 % et 21 %, respectivement. Cependant, comme la biodisponibilité de la pravastatine varie grandement, ces résultats ne sont pas considérés pertinents du point

L'administration concomitante d'olmésartan médoxomil et de warfarine à des volontaires sains n'a eu aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de cette dernière substand

Aucun effet pharmacocinétique ou pharmacodynamique n'a été signalé par suite de l'administration concomitante d'olmésartan médoxomil et de digoxine chez des volontaires sains.

La biodisponibilité de l'olmésartan n'a pas été altérée de façon significative par suite d'une administration concomitante avec des anti-acides [Al(OH)₃/Mg(OH)₂]. Enzymes du cytochrome P450 :

Contrairement à d'autres ARA, l'olmésartan médoxomil n'est pas métabolisé par les enzymes du cytochrome P450. Des interactions avec les médicaments qui inhibent ou qui induisent ces enzymes, ou encore avec les médicaments qui sont métabolisés par ces enzymes, ne sont pas attendues.

Les médicaments ci-dessous peuvent interagir avec les diurétiques thiazidiques. Agents augmentant le taux de potassium sérique – La prise concomitante de diurétiques épargneurs de potassium (p. ex., la spironolactone, le triamtérène et l'amiloride), de suppléments de potassium ou de substituts de sel contenant du potassium pourraient entraîner une augmentation du potassium sérique. Puisque l'olmésartan réduit la production d'aldostérone, il faut administrer les diurétiques épargneurs de potassium et les suppléments de potassium uniquement dans les cas d'hypokaliémie documentés et avec des suivis fréquents du taux sérique de potassium dès l'instauration du traitement à l'olmésartan médoxomil chez ces patients. Les substituts de sel contenant du potassium doivent également être utilisés avec prudence. La prise concomitante de diurétiques thiazidiques peut atténuer les éventuels effets de l'olmésartan sur le potassium sérique. Alcool, barbituriques et parcotiques – Il se peut que les cas d'hypotension orthostatique soient aggravés. Médicaments antidiabétiques (agents oraux et insuline) – En raison du risque d'hyperglycémie chez les patients qui prennent des diurétiques thiazidiques, il se peut qu'un ajustement posologique de l'antidiabétique soit nécessaire. Cholestyramine et résines de colestipol – L'absorption de l'HCTZ est altérée en présence de résines échangeuses d'anions. Il suffit d'une seule dose de cholestyramine ou de résine de colestipol pour que les molécules se lient à l'HCTZ et réduisent de 85 % et de 43 %, respectivement, l'absorption de cette substance dans le tractus gastro-intestinal. *Corticostéroïdes, corticotrophine* – L'intensification de la déplétion des électrolytes, surtout l'hypokaliémie, peut survenir.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) – L'administration d'un anti-inflammatoire non stéroïdien peut réduire les effets diurétique, natriurique et antihypertenseur des diurétiques de l'anse, des diurétiques épargneurs de potassium et des diurétiques thiazidiques. Par conséquent, les patients qui prennent Olmetec PLUS^{NO} en concomitance avec des AINS doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déterminer si l'effet diurétique escompté est obtenu. Autres médicaments antihypertenseurs – Il est possible d'observer un effet diurétique additif ou un effet antihypertenseur potentialisé. Arnines pressives (p. ex., la norépinéphrine) – La prise de diurétiques peut réduire la réponse aux amines pressives, mais cet effet n'est pas suffisamment marqué pour exclure leur emploi. Myorelaxants, agents non polarisants (p. ex., la tubocurarine) – Les diurétiques thiazidiques

peuvent accroître la réponse aux myorelaxants.

Interactions médicament-aliment : Olmetec^{MD} et Olmetec PLUS^{MD} peuvent être pris avec ou sans nourriture.

Interactions médicament-herbe médicinale : Les éventuelles interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets au médicament sur les essais de laboratoire : Les éventuelles interactions avec les épreuves de

laboratoire n'ont pas été établies

FFFFTS INDÉSIRABLES

Le traitement par Olmetec^{MD} et Olmetec PLUS^{MD} était bien toléré, avec une incidence d'effets indésirables semblable à celle du groupe placebo. Les effets indésirables étaient généralement légers, transitoires et non

Appareil Système Organe	Placebo (n = 555) n %		Total - olmésartan médoxomil (n = 2 540)	
Termes du MedDRA			n	%
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée	4	(0,7)	27	(1,1)
Troubles généraux et troubles au site d'adi	ministration	•		
Syndrome pseudo-grippal	16	(2,9)	79	(3,1)
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires supérieures	27	(4,9)	83	(3,3)
Bronchite	10	(1,8)	51	(2,0)
Rhinite	9	(1,6)	40	(1,6)
Pharyngite	6	(1,1)	33	(1,3)
Sinusite	11	(2,0)	29	(1,1)
Lésion, empoisonnement et complication li	ée à une inte	ervention		
Lésion	7	(1,3)	34	(1,3)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		•	•	•
Hyperglycémie	15	(2,7)	32	(1,3)
Hypertriglycéridémie	6	(1,1)	29	(1,1)
Troubles de l'appareil locomoteur et affect	ions du tissu	conjonctif		
Dorsalgie	8	(1,4)	41	(1,6)
Troubles du système nerveux				
Céphalée	40	(7,2)	141	(5,6)
Étourdissements	5	(0,9)	70	(2,8)
Troubles rénaux et urinaires				
Hématurie	10	(1,8)	49	(1,9)

Systèmes de l'organisme sur lesquels le traitement a eu un effet indésirable, tous groupes de traitement confondus, et sur lesquels au moins un effet indésirable a été signalé chez > 1 % des patients, tous groupes confondus.

Effets indésirables peu courants déterminés au cours des essais cliniques (< 1 %) : Voici les autres événements indésirables (potentiellement importants) signalés dans le cadre d'essais contrôlés ou ouverts dont l'incidence est supérieure à 0,5 %, quel que soit le lien de causalité. <u>Troubles cardiaques</u> : tachycardie. <u>Troubles auditifs et labyrinthiques : vertige. Troubles gastrointestinaux : douleur abdominale, dyspepsie, nausée. Troubles généraux et troubles au site d'administration : douleur thoracique, œdème périphérique. Infections et infestations : gastro-entérite. Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypercholestérolémie, troubles du métabolisme et de la nutrition : hypercholestérolémie, troubles du métabolisme et de la nutrition : hypercholestérolémie, troubles du métabolisme et de la nutrition : hypercholestérolémie, troubles du métabolisme et de la nutrition : hypercholestérolémie, troubles du métabolisme et de la nutrition : hypercholestérolémie, troubles du métabolisme et de la nutrition : hypercholestérolémie, troubles du métabolisme et de la nutrition : hypercholestérolémie, troubles du métabolisme et de la nutrition : hypercholestérolémie, troubles du métabolisme et de la nutrition : hypercholestérolémie, troubles du métabolisme et de la nutrition : hypercholestérolémie, troubles du métabolisme et de la nutrition : hypercholestérolémie, troubles du métabolisme et de la nutrition : hypercholestérolémie, troubles du métabolisme et de la nutrition : hypercholestérolémie, troubles du métabolisme et de la nutrition : hypercholestérolémie, troubles du métabolisme et de la nutrition : hypercholestérolémie, troubles du métabolisme et de la nutrition : hypercholestérolémie, troubles du métabolisme et de la nutrition : hypercholestérolémie, troubles du métabolisme et de la nutrition : hypercholestérolémie, hypercho</u> hyperlipidémie, hyperuricémie. <u>Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif</u>: arthrite, myalgie. <u>Troubles rénaux et urinaires : albuminurie. Troubles rénaux et urinaires : albuminurie. Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : toux. <u>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</u> : éruptions cutanées. Des cas d'œdème du visage ont été signalés chez 5 patients traités à l'olmésartan médoxomil. D'autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ont été associés à des cas d'œdème angioneurotique.</u>

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques: Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés, des variations importantes sur le plan clinique concernant des paramètres de laboratoire standard ont été rarement associés à l'administration de l'olmésartan médoxomil.

Hémoglobine et hématocrite : De faibles diminutions des taux d'hémoglobine et d'hématocrite (diminution moyenne d'environ 0,3 g/dl. et de 0,3 volume pour cent, respectivement) ont été observées. Épreuves de la fonction hépatique : Dans des cas peu fréquents, des élévations des taux d'enzymes

hépatiques et(ou) des taux de bilirubine sérique ont été observés.

	Placebo (n = 555)	Total - olmésartan médoxomil (n = 2 450)
Augmentation du taux de _* GT	13 (2,3 %)	57 (2,2 %)
Augmentation du taux de CPK	6 (1,1 %)	40 (1,6 %)
Augmentation du taux d'ALT	9 (1,6 %)	33 (1,3 %)
Augmentation du taux d'AST	6 (1,1 %)	25 (1,0 %)

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation : D'autres événements indésirables signalés, quoique rarement, dans le cadre de la pharmacovigilance incluent : asthénie, cedème angioneurotique, vomissement, hyperkaliémie, rhabdomyolyse, insuffisance rénale aiguë, hausse du taux sanguin de créatinine, alopécie, prurit, urticaire, palpitations, syncope et augmentation du taux sanguin d'acide urique

Tableau 2 : Effets indésirables^a signalés chez > 1 % des patients dans le cadre d'un essai

Appareil Système Organe	Total - placebo SEUL	Total - HCTZ SEUL	Total - olmésartan médoxomil SEUL	Total - olmésartan médoxomil + HCTZ
	(n = 42)	(n = 88)	(n = 125)	(n = 247)
Termes du MedDRA	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Troubles auditifs et labyrinthiques				
Troubles auditifs	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	5 (2,0 %)
Troubles gastro-intestinaux				
Nausée	0 (0,0 %)	1 (1,1 %)	2 (1,6 %)	7 (2,8 %)
Douleurs abdominales	1 (2,4 %)	1 (1,1 %)	4 (3,2 %)	5 (2,0 %)
Dyspepsie	0 (0,0 %)	4 (4,5 %)	2 (1,6 %)	5 (2,0 %)
Diarrhée	1 (2,4 %)	2 (2,3 %)	4 (3,2 %)	4 (1,6 %)
Gastro-entérite	1 (2,4 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	3 (1,2 %)
Troubles généraux et troubles au site d'a	administration A	nderson		
Fatigue Client:	0 (0,0 %) S	hering%Pl	ough4%)	5 (2,0 %)
Syndrome pseudo-grippal			PI commu	n ³ (1,3 %)
Iroubles du système immunitaire				
Hypersensibilité Format:	0 (0,0 %) 8	125 _{1,} x ₃ / ₃ 0.	875 _{0,8 %)}	3 (1,2 %)
Infections et infestationsouleur:	K		•	•
Infection des voies respiratoires supérieures	0 (0,0 %)	6 (6,8 %)	8 (6,4 %)	16 (6,5 %)
Infections des voies urinaires	1 (2,4 %)	1 (1,1 %)	1 (0,8 %)	8 (3,2 %)
Pharyngite	0 (0,0 %)	1 (1,1 %)	1 (0,8 %)	4 (1,6 %)
Rhinite	2 (4,8 %)	0 (0,0 %)	3 (2,4 %)	4 (1,6 %)
Sinusite	1 (2,4 %)	2 (2,3 %)	3 (2,4 %)	3 (1,2 %)
Lésion, empoisonnement et complication	liée à une inte	ervention		
Lésion	0 (0,0 %)	3 (3,4 %)	1 (0,8 %)	6 (2,4 %)
Troubles du métabolisme et de la nutritio	on			
Hyperuricémie	1 (2,4 %)	2 (2,3 %)	0 (0,0 %)	10 (4,0 %)
Hyperglycémie	1 (2,4 %)	2 (2,3 %)	0 (0,0 %)	5 (2,0 %)
Hyperlipémie	0 (0,0 %)	1 (1,1 %)	1 (0,8 %)	4 (1,6 %)
Augmentation de l'azote uréique du sang	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	4 (1,6 %)
Troubles de l'appareil locomoteur et affe	ctions du tissu	conjonctif	· · · · · · ·	
Dorsalgie	1 (2,4 %)	2 (2,3 %)	3 (2,4 %)	5 (2,0 %)
Myalgie	0 (0,0 %)	1 (1,1 %)	4 (3,2 %)	5 (2,0 %)
Troubles du système nerveux				
Étourdissements	1 (2,4 %)	7 (8,0 %)	1 (0,8 %)	23 (9,3 %)
Céphalée	3 (7,1 %)	4 (4,5 %)	11 (8,8 %)	13 (5,3 %)
Troubles rénaux et urinaires				
Hématurie	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	6 (2,4 %)
Pyurie	0 (0,0 %)	1 (1,1 %)	1 (0,8 %)	4 (1,6 %)
Résultats anormaux aux analyses d'urine	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	4 (1,6 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et mé				
Toux	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (1,6 %)	5 (2,0 %)
Troubles vasculaires	- (-77	1 . (.,		, ,
II DUDIES VASCUIAITES				

^a Événements indésirables signalés chez > 1 % des patients du groupe olmésartan médoxomil + HCTZ

Voici les autres événements indésirables dont l'incidence est supérieure à 1,0 %, qu'ils soient ou non associés au traitement, signalés parmi les plus de 1 200 patients hypertendus recevant l'association olmésartan médoxomil - hydrochlorothiazide dans le cadre d'essais cliniques contrôlés ou ouverts : <u>Troubles</u> gastro-intestinaux : douleurs abdominales, dyspepsie, diarrhée. <u>Iroubles généraux et troubles au site</u> d'administration : douleur thoracique, œdème périphérique. <u>Infections et infestations</u> : gastro-entérite. <u>Démarche diagnostique</u>: hausse des taux d'alanine aminotransférase, d'aspartate aminotransférase, de créatine phosphokinase et de gammaglutamyltransférase. <u>Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif</u>: arthrite, arthralgie, dorsalgie et myalgie. <u>Troubles du système nerveux</u>: vertige. <u>Troubles rénaux</u> et urinaires : hématurie. <u>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</u> : toux. <u>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</u> : éruptions cutanées.

Effets indésirables au médicament peu courants déterminés au cours des essais cliniques (< 1 %) : Des cas d'œdème du visage ont été signalés chez 2/1 243 patients traités à l'olmésartan médoxomil et hydrochlorothiazide. Des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ont été associés à des cas d'ædème angioneurotique

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques : Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés, des variations importantes sur le plan des paramètres de laboratoire standard ont été rarement associées à l'administration de l'olmésartan médoxomil - hydrochlorothiazide.

Épreuves de la fonction hépatique : Dans des cas peu fréquents, des élévations des taux d'enzymes hépatiques et/ou des taux de bilirubine sérique ont été observés.

	Placebo (n = 42)	HCTZ (n = 88)	Olmésartan médoxomil (n = 125)	Olmésartan médoxomil + HCTZ (n = 247)
Augmentation du taux de CPK	2 (4,8 %)	2 (2,3 %)	3 (2,4 %)	4 (1,6 %)
Augmentation du taux de ¿GT	1 (2,4 %)	1 (1,1 %)	3 (2,4 %)	3 (1,2 %)
Augmentation du taux d'ALT	2 (4,8 %)	1 (1,1 %)	3 (2,4 %)	3 (1,2 %)
Augmentation du taux d'AST	1 (2,4 %)	1 (1,1 %)	3 (2,4 %)	3 (1,2 %)

Créatinine et azote uréique du sang : Des augmentations de la créatinine sérique et de l'azote uréique du sang supérieures à 50 % ont été signalées chez 1,3 % des patients. Dans le cadre des essais cliniques sur l'olmésartan médoxomil - hydrochlorothiazide, aucun patient n'a dû interrompre son traitement en raison de l'augmentation de l'azote uréique du sang ou de la créatinine.

Hémoglobine et hématocrite : Une diminution des taux d'hémoglobine et d'hématocrite supérieure à 20 % a été observée chez 0,0 % et chez 0,4 % (un patient), respectivement, des patients traités à l'olmésartan médoxomil - hydrochlorothiazide, comparativement à 0,0 % et 0,0 %, respectivement, chez les patients du

medoxomii - nydrocniorotniazide, comparativement a 0,0 % et 0,0 %, respectivement, chez les patients du groupe placebo. Aucun patient n'a dù interrompre son traitement en raison d'une anémie.

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation: D'autres événements indésirables signalés, quoique rarement, dans le cadre de la pharmacovigilanciculent : astémeire, edéme angioneurotique, vomissement, hyperkaliémie, rhabdomyolyse, insuffisance rénale aigué, augmentation du taux sanguin de créatinine, alopécie, prurit, urticaire, palpitations, syncope et augmentation du taux sanguin d'acide urique.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

En règle générale, les effets indésirables de l'olmésartan médoxomil sont rares et indépendants de la dose administrée. Les effets indésirables de l'HCTZ, pour leur part, sont essentiellement liés à la dose administrée (surtout l'hypokaliémie). Certains phénomènes indépendants de la dose administrée (p. ex., la pancréatite) sont associés à la prise d'HCTZ. Les traitements fondés sur l'association d'olmésartan médoxomil et d'HCTZ, peu importe la teneur, seront éventuellement accompagnés des deux types d'effets indésirables proportionnels à la dose administrée. Pour réduire le risque d'effets indésirables liés à la dose administrée, il est généralement recommandé d'amorcer le traitement associatif uniquement chez les patients qui n'ont pas obtenu les résultats escomptés en suivant la monothérapie. L'HCTZ est efficace à des doses comprises entre 12,5 mg et 50 mg 1 f.p.j. Chez les patients qui prennent

de l'HCTZ, Olmetec^{MD} peut être ajouté au traitement à raison de 20 mg 1 f.p.j., dose qui passera à 40 mg chez les patients dont la tension artérielle n'est pas adéquatement maîtrisée. En cas d'administration de fortes doses d'HCTZ en monothérapie, de déplétion du volume ou d'hyponatrémie, la prudence est de mise lorsqu'il s'agit d'ajouter Olmetec^{uo} au traitement ou de passer à Olmetec PLUS^{uo} puisque ces ajustements pourraient entraîner une diminution marquée de la tension artérielle. Avant d'ajouter Olmetec^{uo} au traitement, il convient de considérer la réduction de la dose d'HCTZ à 12.5 mg

SURDOSAGE

Il existe peu de données sur le surdosage chez l'humain. Les manifestations d'un surdosage les plus probables seraient l'hypotension et la tachycardie; une bradycardie est également susceptible de se
Lineantement de soutien doit être instauré. On ne sait pas si l'olmésartan peut être éliminé par dialyse. Dans le Dossi en l'HCTZ, les signes et 2002 fishes de surdosage les plus courants chez l'humain sont œux qui sont causés par la déplétion des électrolytes (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et la déshydratation Pul 2016 6 title (Da. une diurèse excessive) Dany les cas où de la digitaline a été administrée en concomitance PARE LECTZ, l'hypokaliémie 7 sque d'accentuer l'arythmie cardiaque. Le degré auquel l'HCTZ est éliminé par l'emodralyse n'a pas été étaul.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à une température comprise entre 15 et 30 °C

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT
FORME POSOLOGIQUE: OlmetecND (olmésartan médoxomil) est offert en comprimés pelliculés. Chaque comprimé contient 20 mg ou 40 mg d'olmésartan médoxomil. CONDITIONNEMENT: Comprimés à 20 mg ou à 40 mg en plaquettes alvéolées de 7 comprimés (4 plaquettes/boîte). INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX ENTRANT DANS LA COMPOSITION D'Olmetec™ : hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, hydroxypropylcellulose de basse substitution, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, talc et dioxyde de titane.

FORME POSOLOGIQUE: Olmetec PLUSMo (olmésartan médoxomil - hydrochlorothiazide) est offert en FORME POSOLOGIOUE : Olmetec PLUS^{MO} (olmésartan médoxomil - hydrochlorothiazide) est offert en comprimés pelliculés, aux doses suivantes : 20 mg d'olmésartan médoxomil et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide (comprimés de 20/12,5 mg), ou 40 mg d'olmésartan médoxomil et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide (comprimés de 40/12,5 mg), ou encore 40 mg d'olmésartan médoxomil et 25 mg d'hydrochlorothiazide (comprimés de 40/25 mg). CONDITIONNEMENT : Comprimés à 20/12,5 mg, 40/12,5 mg ou 40/25 mg en plaquettes alvéolées de 7 comprimés (4 plaquettes/bôte). INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX ENTRANT DANS LA COMPOSITION D'Olmetec PLUS^{MO} : hydroxypropylcellulose, hypromellose, lactose, hydroxypropylcellulose de basse substitution, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, oxyde de fer rune, alce diovyde de fer izune et cycle de fer izune. fer rouge, talc, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune.

Les monographies des produits sont disponibles pour les professionnels de la santé en communiquant avec le département médical de Schering-Plough Canada inc., en composant le : 1 800 463-5442.







Schering-Plough Canada inc Kirkland (Québec) H9H 4M7



© Schering-Plough Canada inc., 2009 Tous droits réservés.

MD Marque dénosée de Dajichi Sankvo. Company, Limited, utilisée sous licence par Schering-Plough Canada inc.

RÉPERTOIRE DES ANNONCEURS

Le Patient - Vol. 3 no 3 août 2009

LANTHEUS IMAGERIE MÉDICALE	2 41
E WITTEOS IWI GENTE WEDTO LE	
OPTIMUM GESTION DE PLACEMENTS INC.	0
www.optimumgestion.com	9
CLINIQUE RADIOLOGIQUE	
ST-LOUIS INC	11
IMAGERIE DES PIONNIERS	
www.imageriedespionniers.com	13
CLINIQUE RADIOLOGIQUE AUDET	
www.radiologieaudet@globetrotter.net	15
DELZED	
PFIZER Sutent MD	17, 49-53
JABLOWSKI / FRASER	19
SIEMENS	23
CECANAL MEDICAL CANADA INC	
SEGAMI MEDICAL CANADA INC. www.segami.ca	27



Pensons environnement! Le Patient maintenant disponible sur internet

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

Téléphone: (514) 331-0661

Courriel: abonnement@lepatient.ca

Internet: www.lepatient.ca

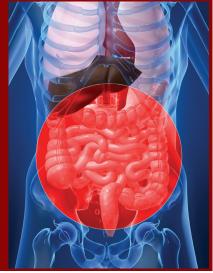
LE PATIENT ACCEPTE **LES PETITES ANNONCES**

Information:

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

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

LE SEUL MAGAZINE DU MÉDECIN ET DU PHARMACIEN À NE PAS MANQUER DANS LE PROCHAIN NUMÉRO : **GASTROENTÉROLOGIE CAHIER SPÉCIAL: DERMATOLOGIE**





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

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







Maintenant sur la Liste de médicaments du Québec.

Prenez le contrôle pour aider à la maîtrise de la T.A

OLMETEC^{MD} – une puissance pour aider au contrôle de la T.A.

Dans un essai comparatif utilisant les doses initiales recommandées et dont le paramètre principal était la baisse de la T.A.D. en position assise, **OLMETEC**^{MD} (20 mg/jr) a démontré une réduction nettement plus grande (-11,5 mmHg) à la 8^e semaine, depuis la valeur de départ, en comparaison de Diovan^{*} (80 mg/jr, -7,9 mmHg jp < 0,0005]), de Cozaar^{*} (50 mg/jr; -8,2 mmHg [ρ < 0,0005]) et d'Avapro[¥] (150 mg/jr; -9,9 mmHg [ρ < 0,05]) 1*.

OLMETEC^{MO} (olmésartan médoxomil) est un antagoniste sélectif des récepteurs du sous-type I (AT₁) de l'angiotensine II, indiqué dans le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée. Il peut être administré seul ou en association avec un diurétique thiazidique. OLMETEC PLUS^{MO} (olmésartan administre seul ou en association avec un diuretique triazidique. OLIMETEC PLUS™ (olimesartan médoxomil - hydrochlorothiazide) est un composé associant l'olmésartan avec l'hydrochlorothiazide (HCTZ), un diurétique thiazidique. Il est indiqué dans le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée chez les patients pour qui le traitement associatif est approprié. OLMETEC PLUS™ n'est pas indiqué comme traitement initial. Mises en garde et précautions importantes: Lorsqu'ils sont utilisés pendant la grossesse, les antagonistes des récepteurs (AT,) de l'angiotensine (ARA) peuvent causer des lésions, voire la mort, chez le fœtus. Le traitement par OLMETEC™ ou OLMETEC PLUS™ doit être intercement le plus ête possible leveraulung gressesse est détectée. interrompu le plus tôt possible lorsqu'une grossesse est détectée.

En monothérapie, la dose de départ généralement recommandée d'OLMETEC^{MD} est de 20 mg 1 f.p.j. chez les patients qui ne présentent pas de diminution intravasculaire. Toutefois, la posologie doit être déterminée en fonction des besoins de chaque patient; la dose peut être augmentée à 40 mg/jr chez les patients dont la tension artérielle doit être abaissée davantage après 2 semaines de traitement. Une fois l'état du patient stabilisé grâce à la prise des deux composantes du médicament, le traitement par OLMETEC PLUS^{MO} peut se substituer au schéma instauré, à raison d'un comprimé par jour, pourvu que les doses de l'une et l'autre composante ayant permis de stabiliser le patient correspondent à celles de l'association fixe. OLMETEC PLUS^{MO} est offert en comprimés dosés à 20 mg/12,5 mg, à 40 mg/12,5 mg ou encore à 40 mg/25 mg. Selon la réponse sur le plan de la tension artérielle, la posologie peut être ajustée à intervalles de 2 à 4 semaines. OLMETEC PLUS^{MO} ne doit pas être utilisé comme traitement initial.

OLMETECMD et OLMETEC PLUSMD sont contre-indiqués chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ces médicaments ou à l'un des composants de ces produits ou de leur contenant.

OLMETEC PLUSND est en outre contre-indiqué chez les patients atteints d'anurie et ceux qui présentent une hypersensibilité à d'autres substances dérivées des sulfonamides.

Chez les personnes souffrant d'une déficience légère de la fonction hépatique, aucun ajustement de la posologie d'OLMETECMO ou d'OLMETEC PLUSMO n'est nécessaire. En présence d'une maladie hépatique modérée, les données quant à l'utilisation d'OLMETECMO à 20 mg et à 40 mg étant manquantes, il est recommandé de commencer le traitement par une plus faible dose, sans excéder la dose maximale quotidienne de 20 mg pour OLMETECMO ou de 20 mg/12,5 mg pour OLMETEC PLUSMO.

En présence d'une déficience légère à modérée de la fonction rénale, la dose maximale recommandée est de 20 mg par jour pour OLMETEC^{MD} ou de 20 mg/12,5 mg par jour pour OLMETEC PLUS^{MD}.

OLMETEC^{MD} et OLMETEC PLUS^{MD} ne sont pas recommandés chez les patients qui souffrent d'une déficience grave de la fonction rénale.

denicence grave de la fonction renale.

En général, OLMETEC PLUS^{MD} ont été bien tolérés, l'incidence des effets indésirables étant semblable à celle du groupe placebo. Les effets indésirables les plus couramment rapportés chez plus de 3 % des patients ayant reçu ces médicaments, en comparaison du groupe placebo ont été les suivants : pour OLMETEC^{MD} : céphalée (5,6 % vs 7,2 %); infection des voies respiratoires supérieures (3,3 % vs 4,9 %); syndrome pseudo-grippal (3,1 % vs 2,9 %); pour OLMETEC PLUS^{MD} : étourdissements (9,3 % vs 2,4 %); infection des voies respiratoires supérieures (6,5 % vs 0 %); céphalée (5,3 % vs 7,1 %); hyperuricémie (4,0 % vs 2,4 %); infection des voies urinaires (3,2 % vs 2,4 %).

Les effets indésirables potentiellement graves suivants ont été signalés dans le cadre d'un traitement par OLMETEC^{MO} ou OLMETEC PLUS^{MO} dans des essais contrôlés : syncope et hypotension.

Veuillez vous reporter aux monographies de produit respectives pour obtenir des précisions sur les contre-indications, les mises en garde, les précautions et les effets indésirables.











commerce sont détenues par leur(s) propr Canada inc. Tous droits réservés. Kirkland aiichi Sankyo Company, Limited, utilisées



Veuillez consulter le Résumé des renseignements

