

# LE PATIENT

LE SEUL MAGAZINE DU MÉDECIN ET DU PHARMACIEN

## DOSSIER SPÉCIAL : RADIOLOGIE

- LES AVANCÉES MÉDICO-PHARMACOLOGIQUES
- LA DISCOGRAPHIE
- ARTHROGRAPHIE THÉRAPEUTIQUE ET DISTENSIVE
- L'ORTHOPÉDIE RECONSTRUCTIVE DU 21<sup>e</sup> SIÈCLE

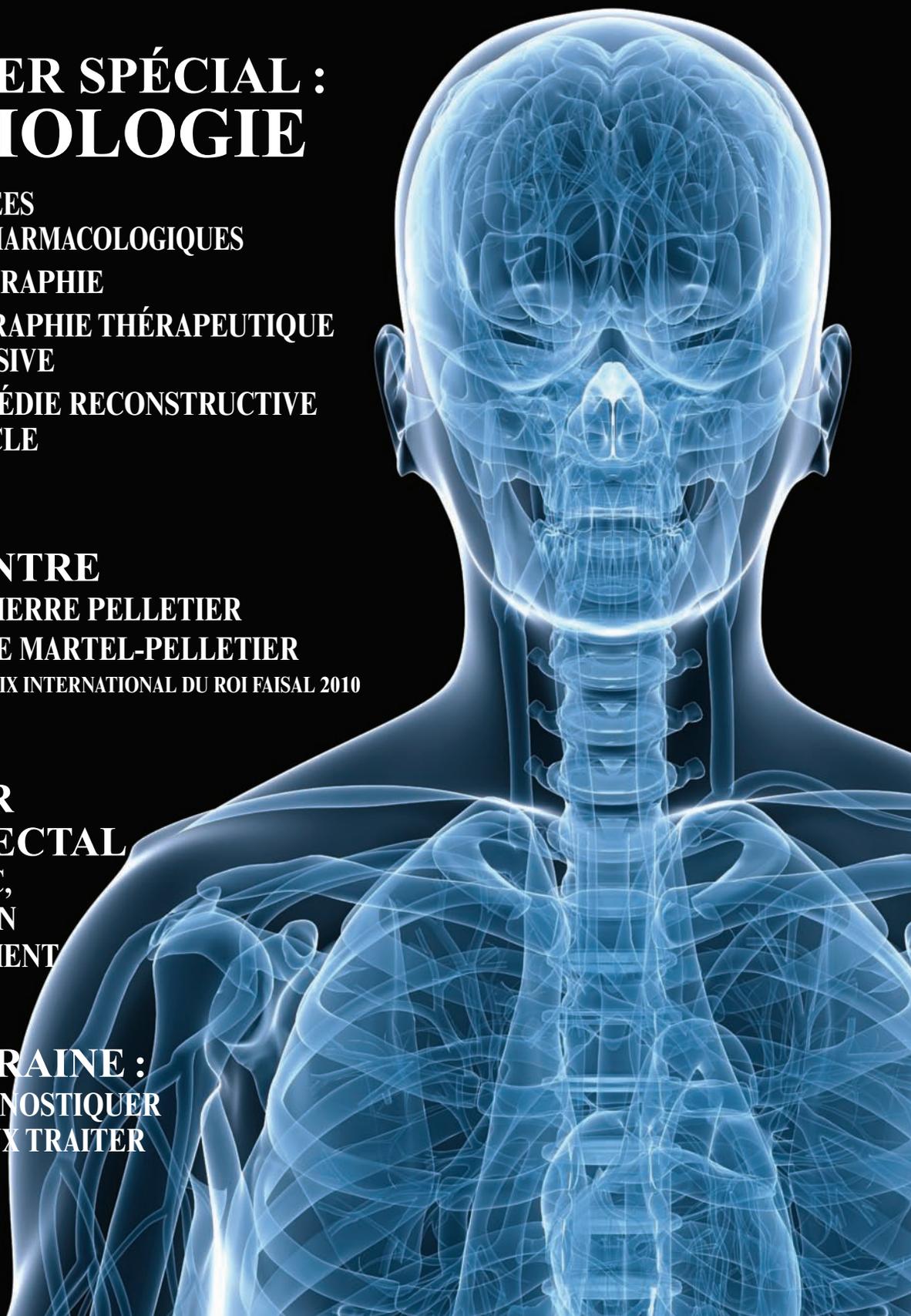
## RENCONTRE

DRS JEAN-PIERRE PELLETIER  
ET JOHANNE MARTEL-PELLETIER

GAGNANTS DU PRIX INTERNATIONAL DU ROI FAISAL 2010

**CANCER  
COLORECTAL**  
DIAGNOSTIC,  
PRÉVENTION  
ET TRAITEMENT

**LA MIGRAINE :**  
MIEUX DIAGNOSTIQUER  
POUR MIEUX TRAITER





# Sûr de contribuer à votre rétablissement



*Ensure est une boisson nutritive complète et équilibrée qui procure à votre corps l'énergie dont il a besoin; vous pouvez ainsi vous concentrer à vous refaire une santé et prendre du mieux chaque jour.*

- 24 vitamines et minéraux essentiels
- Source d'acides gras oméga-3 et oméga-6
- Sans gluten ni lactose
- Sans gras trans

## CONNEXION *Santé* *Ensure*



Inscrivez-vous au programme Connexion Santé Ensure et recevez une trousse de bienvenue gratuite, des offres de rabais et bien plus encore pour vous aider à combler vos besoins nutritifs.

[www.connexionsanteensure.ca](http://www.connexionsanteensure.ca)  
**1-877-ENSURE1 (1-877-367-8731)**

**Équilibre  
Espoir  
Savoir**

Fier d'appuyer la Société  
canadienne du cancer



*Un don de 1\$ sera remis pour chaque nouvelle  
inscription au programme Connexion Santé Ensure\*.*

\* Ensure versera 50 000 \$ à la Société canadienne du cancer pour appuyer la recherche sur le cancer.

 **Abbott  
Nutrition**

## Éditeur

Ronald Lapierre

## Directrice de la publication

Dominique Raymond

## Comité aviséur

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

## Collaborateurs

Bernard Lespérance M.D., FRCP  
Réjean-Yves Lévesque M.D., FRCP(C)  
Radiologue  
Michel Aubé, M..D.  
Neurologue  
Marie-Luce Doyon M.D.  
Serge Tohmé M.D., FRCS (C)  
Michel L. Lebel M.D., FRCP(C)  
Neurologue

## Journalistes / Chroniqueurs

Denis Durand – Finances  
Marie-Claude Roy – Entrevue / Voyage

## Correction-révision

Anik Messier

## Direction artistique, infographie et impression

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

## Développement des affaires

Normand Desjardins, vice-président

## Publicité

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

REP Communication inc.

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

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

## Abonnement

Canada : 30 \$ par année; l'exemplaire : 4,75 \$  
Étranger : 48 \$ par année; l'exemplaire : 6,00 \$

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

## Secrétariat :

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

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

Dépôt légal :  
Bibliothèque du Québec  
Bibliothèque du Canada

Convention de la poste-publication No 40011180

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



sanofi aventis

L'essentiel c'est la santé.

# SOMMAIRE

**4** RENCONTRE AU SOMMET  
DRS JEAN-PIERRE PELLETIER ET JOHANNE MARTEL-PELLETIER

**8** OÙ EN SOMMES-NOUS DANS LE DIAGNOSTIC, LA PRÉVENTION, MAIS SURTOUT LE TRAITEMENT DU CANCER COLORECTAL?

**36** LA MIGRAINE : MIEUX DIAGNOSTIQUER POUR MIEUX TRAITER

**40** LA SANTÉ, LES TRANSPORTS ET L'ENVIRONNEMENT...

**42** L'ART DE LA DÉGUSTATION

**48** ITALIE : UN AIR DE DOLCE VITA

## DOSSIER : RADIOLOGIE

**14** LES AVANCÉES MÉDICO-PHARMACOLOGIQUES

**16** LA DISCOGRAPHIE

**24** MALADIE DE PARKINSON

**28** ARTHROGRAPHIE THÉRAPEUTIQUE ET DISTENSIVE DANS LE TRAITEMENT DE LA CAPSULITE DE L'ÉPAULE ET DE L'ARTHROSE DE LA HANCHE

**32** L'ORTHOPÉDIE RECONSTRUCTIVE DU 21<sup>e</sup> SIÈCLE : PRATIQUES ET INNOVATION



# FÉLICITATIONS



Notre sondage est terminé. Vous avez été nombreux à y répondre via notre site Internet; nous vous en remercions.

Toutes nos félicitations à madame **Johanne Poudrette** de Candiac qui remporte un cellier de 30 bouteilles d'une valeur de 1000 \$ pour avoir répondu à notre sondage.



## DRS JEAN-PIERRE PELLETIER ET JOHANNE MARTEL-PELLETIER

**L**e 9 mars dernier, les Drs Jean-Pierre Pelletier et Johanne Martel-Pelletier ont reçu le Prix International du roi Faisal 2010, catégorie *Médecine*, à Riyadh en Arabie Saoudite. Ce prix, de reconnaissance internationale, souligne les accomplissements exceptionnels de ces deux chercheurs en rhumatologie. Depuis plusieurs années, ces chercheurs dirigent l'Unité de recherche en arthrose au Centre de recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal. Ils sont également professeurs titulaires à la Faculté de médecine ainsi que membres accrédités du Département de pharmacologie de l'Université de Montréal.

### **Docteurs Pelletier et Martel-Pelletier, qu'est-ce qui vous a amené à choisir la recherche en rhumatologie, il y a déjà plusieurs années?**

Nous avons un intérêt marqué pour ce domaine de recherche. Nous sommes de formation biochimique et en biologie moléculaire. À ce moment-là, la recherche dans le domaine de l'arthrose était particulièrement attrayante, car il y avait beaucoup à faire dans ces domaines et énormément à découvrir. Les besoins étaient nombreux et les options de traitements des patients étaient limitées. Il n'y avait alors aucun traitement curatif. Nous avons donc décidé d'un commun accord de consacrer tous nos efforts à relever l'immense défi que comportait l'apport de solutions nouvelles contrant la situation prévalente à ce moment.

### **Quels sont vos principaux axes de recherche?**

Dès le départ, notre objectif a été d'orienter nos découvertes de la molécule à l'homme. Nous voulions faire en sorte que ce qui était découvert au niveau fondamental puisse un

jour servir au traitement des patients. Il y a 25 ou 30 ans, nous ne connaissions même pas les causes de l'arthrose. La physiopathologie de la maladie était inconnue. La dégénérescence des articulations était considérée comme un phénomène de vieillissement. Nous sommes passés d'une méconnaissance totale de la maladie à une connaissance très intime des facteurs et des risques responsables de l'apparition et de la progression de la maladie. Cela nous a permis de développer des cibles thérapeutiques afin de faciliter le développement de médicaments, agents biologiques et autres interventions thérapeutiques pouvant modifier le cours de la maladie.

### **Au cours de la dernière décennie, quels ont été les principaux progrès en rhumatologie?**

Plus spécifiquement pour nous, l'intérêt de la Fondation King Faisal, vis-à-vis de nos travaux, a porté sur notre contribution au développement pharmacologique et biologique du traitement de l'arthrose ainsi qu'au développement de technologies de pointe en imagerie permettant de mesurer la progression de la maladie et l'effet de nouveaux médicaments chez l'humain.

Dès l'instant où les principales causes de cette maladie ont été identifiées, les difficultés à surmonter l'arthrose furent de tester l'effet de nouveaux médicaments. Mais, à l'origine, nous avions peu d'outils pour nous apporter une précision suffisante. Par exemple, chez les patients qui souffrent de l'arthrose du genou et de la hanche, comment fait-on pour estimer qu'un médicament est suffisamment efficace pour arrêter ou diminuer la progression de la maladie? Jusqu'à tout récemment, nous n'avions que deux options : soit l'examen clinique soit les radiographies. Pour pallier à cette situation, nous avons développé, à partir de la résonance magnétique, un système d'imagerie qui nous permet de faire des

*« Dès l'instant où les principales causes de cette maladie ont été identifiées, les difficultés à surmonter l'arthrose furent de tester l'effet de nouveaux médicaments. Mais, à l'origine, nous avions peu d'outils pour nous apporter une précision suffisante. »*

*« Nous avons développé, à partir de la résonance magnétique, un système d'imagerie qui nous permet de faire des reconstructions tridimensionnelles des articulations, des hanches et des genoux. »*

*« Nous sommes encore loin d'être en mesure de guérir l'arthrose, mais nous avons réalisé d'énormes progrès en parvenant à en ralentir le cours. Bref, il y a tout de même des pas de géants qui ont été faits dans le domaine de l'arthrite depuis 25 ans. »*

reconstructions tridimensionnelles des articulations, des hanches et des genoux. Cette technologie est maintenant appliquée dans les recherches cliniques avec de nouveaux médicaments dont l'efficacité peut être testée chez l'humain.

### **Selon vous, quelles ont été les plus belles découvertes récentes en rhumatologie?**

Ce fut, sans contredit, d'être en mesure de contribuer à l'amélioration de la qualité de vie des patients qui souffrent d'arthrose. Dans le domaine de la rhumatologie, comme dans le domaine de l'arthrose, les plus grands développements ont été la découverte de traitements spécifiques pouvant cibler des mécanismes responsables de la destruction des articulations. Nous avons identifié quels étaient les principaux facteurs responsables de la destruction des articulations arthrosiques et distingué ceux qui s'avéraient les plus pertinents. Nous sommes impliqués dans le développement de nouveaux traitements qui nous permettent de neutraliser ces facteurs.

### **Qu'est ce qui vous incite à poursuivre vos recherches au quotidien?**

Comme beaucoup de chercheurs dans le domaine, c'est d'être capable d'améliorer la vie des patients qui souffrent d'arthrite par la découverte de traitements.

### **Quel serait votre souhait le plus précieux pour améliorer la qualité de la recherche au Canada?**

De mieux supporter nos chercheurs sur le plan financier et organisationnel. Il y a de nombreux scientifiques qui, malgré leur talent, auraient pu faire de prodigieuses découvertes,

mais qui en ont été privés dû au manque de soutien adéquat. Notre travail a bénéficié d'un support notable de par les généreuses contributions des fondations privées et les donations des patients ainsi que celles des industries pharmaceutique et biotechnologique. Ce fut un avantage majeur que nous désirons souligner de par son importance.

### **Encourageriez-vous les jeunes étudiants à choisir la rhumatologie et pourquoi?**

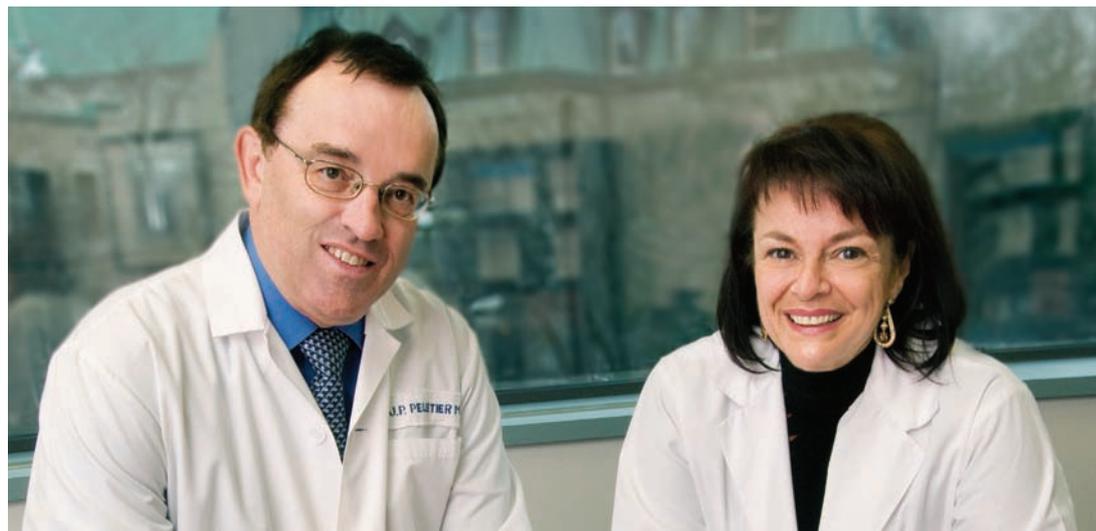
Évidemment, c'est un domaine de recherche que nous chérissons. Nous espérons bien sûr que des jeunes pourront partager nos idéaux et prendre la relève.

### **Quels sont les principaux défis pour les futurs rhumatologues et chercheurs?**

Les défis demeurent grands. Il faut être avide de connaissance et apte à la réalisation de découvertes qui vont améliorer la qualité de vie de nos patients et, éventuellement, guérir la maladie. Nous sommes encore loin d'être en mesure de guérir l'arthrose, mais nous avons réalisé d'énormes progrès en parvenant à en ralentir le cours. Bref, il y a tout de même des pas de géants qui ont été faits dans le domaine de l'arthrite depuis 25 ans. Il faut donc être laborieux et poursuivre le travail sans relâche.

### **Quel serait votre souhait le plus cher?**

Nous espérons avoir réussi à inculquer cette volonté de perfection et de réussite à nos collègues et collaborateurs. Il faut également avoir un désir d'excellence et viser à atteindre des objectifs d'envergure dans le but de parfaire les connaissances acquises.



# LA DOULEUR EST UN VOLEUR.

ELLE PEUT PRIVER LE PATIENT D'UNE VIE SANS DOULEUR.

Arthrose

Polyarthrite  
rhumatoïde

Spondylarthrite  
ankylosante

Douleur  
aiguë

L'AINS le plus délivré au Canada tel que prescrit par les  
omnipraticiens, les rhumatologues, les gastroentérologues  
et les cardiologues<sup>1</sup>.

## INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

CELEBREX<sup>MD</sup> (célécoxib) est indiqué pour soulager les symptômes associés à :

- l'arthrose;
- la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte;
- la spondylarthrite ankylosante.

CELEBREX<sup>MD</sup> (célécoxib) est également indiqué chez l'adulte pour soulager à court terme (≤ 7 jours) la douleur aiguë modérée ou grave causée entre autres par :

- les traumatismes des tissus mous et les traumatismes musculosquelettiques, y compris les entorses; la chirurgie orthopédique; une extraction dentaire.

Chez les patients présentant une vulnérabilité accrue aux effets indésirables cardiovasculaires et/ou digestifs, d'autres stratégies de prise en charge QUI EXCLUENT l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) devraient être envisagées en première intention (voir les rubriques CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

CELEBREX<sup>MD</sup> ne doit être utilisé qu'à la dose efficace la plus faible pour la durée de traitement la plus courte possible afin de réduire au minimum le risque potentiel d'effets indésirables cardiovasculaires ou digestifs (voir les rubriques CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

CELEBREX<sup>MD</sup> est un AINS et n'a par conséquent PAS D'EFFET sur la maladie ni sur son évolution. CELEBREX<sup>MD</sup>, en tant qu'AINS, n'a pour effet que de soulager les symptômes et de réduire l'inflammation tant que le patient continue de le prendre.

## CONTRE-INDICATIONS

CELEBREX<sup>MD</sup> est contre-indiqué en contexte périopératoire de pontage aortocoronarien.

L'emploi de CELEBREX<sup>MD</sup> est également contre-indiqué au cours du troisième trimestre de la grossesse en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et d'inertie utérine (prolongation de la durée de la grossesse) et d'effets indésirables graves auquel le nourrisson est exposé.

CELEBREX<sup>MD</sup> est contre-indiqué en présence d'une insuffisance cardiaque grave non maîtrisée; d'antécédents d'hypersensibilité au célécoxib ou à l'un des excipients du produit; d'antécédents de réactions de type allergique aux sulfamides; d'antécédents de crise d'asthme, d'urticaire ou de réactions de type allergique après la prise d'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'un autre anti-inflammatoire non stéroïdien.

CELEBREX<sup>MD</sup> est contre-indiqué chez les patients présentant un ulcère gastrique, duodénal ou gastroduodénal en poussée évolutive ou une hémorragie gastro-intestinale évolutive; une hémorragie vasculaire cérébrale; une maladie intestinale inflammatoire; une dysfonction hépatique grave ou une hépatopathie évolutive; une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min ou 0,5 mL/sec) ou une néphropathie qui s'aggrave.

CELEBREX<sup>MD</sup> est contre-indiqué chez les personnes de moins de 18 ans, l'innocuité et l'efficacité de CELEBREX<sup>MD</sup> n'ayant pas été établies dans ce groupe d'âge.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

Risque de manifestation cardiovasculaire indésirable : cardiopathie ischémique, maladie vasculaire cérébrale, insuffisance cardiaque (classes II à IV de la NYHA).

CELEBREX<sup>MD</sup> est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'utilisation de certains AINS est associée à une fréquence accrue de manifestations indésirables cardiovasculaires (comme un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral ou des accidents thrombotiques) qui peuvent être mortelles. Le risque peut augmenter avec la durée d'utilisation. Les patients atteints de maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque cardiovasculaire peuvent être exposés à un risque accru.

Il faut prescrire CELEBREX<sup>MD</sup> avec prudence en présence d'une cardiopathie ischémique (comprenant, sans s'y limiter : infarctus aigu du myocarde, antécédents d'infarctus du myocarde et/ou angine de poitrine) et/ou d'une maladie vasculaire cérébrale (comprenant, sans s'y limiter : accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire et/ou cécité monoculaire transitoire) et/ou d'insuffisance cardiaque (classes II à IV de la NYHA).

Comme les autres AINS, CELEBREX<sup>MD</sup> peut favoriser une rétention sodique proportionnelle à la dose faisant intervenir un mécanisme rénal, ce qui peut provoquer l'élévation de la tension artérielle et/ou l'exacerbation de l'insuffisance cardiaque.

Les essais cliniques à répartition aléatoire menés sur CELEBREX<sup>MD</sup> n'étaient pas conçus pour détecter des différences au chapitre des effets indésirables cardiovasculaires dans le contexte d'un traitement prolongé. Par conséquent, CELEBREX<sup>MD</sup> doit être prescrit avec prudence.

## Risque de manifestations gastro-intestinales indésirables.

Comme les autres AINS, CELEBREX<sup>MD</sup> est associé à une fréquence accrue de manifestations gastro-intestinales indésirables (telles les ulcérations, les perforations et les obstructions gastroduodénales et les hémorragies gastro-intestinales).

Risque durant la grossesse : Il faut prescrire CELEBREX<sup>MD</sup> avec prudence durant les premier et deuxième trimestres de la grossesse. L'emploi de CELEBREX<sup>MD</sup> est CONTRE-INDIQUÉ au cours du troisième trimestre de la grossesse en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et d'inertie utérine (prolongation de l'accouchement).

## EFFETS INDÉSIRABLES ET INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les effets indésirables les plus courants ont été (fréquence vs placebo) : les céphalées (15,8 % vs 20,2 %), les infections des voies respiratoires supérieures (8,1 % vs 6,7 %), la dyspepsie (8,8 % vs 6,2 %), la diarrhée (5,6 % vs 3,8 %) et les douleurs abdominales (4,1 % vs 2,8 %). Pour obtenir plus d'information, se reporter à la monographie du produit. Aucune interaction médicamenteuse d'importance clinique avec la phénytoïne, le tolbutamide, le glyburide ou le kétoconazole. Il existe un risque d'interaction avec la warfarine, le lithium et le fluconazole. Se reporter à la monographie du produit. Les AINS pourraient atténuer les effets antihypertensifs des inhibiteurs de l'ECA. On doit prendre en considération la possibilité d'une telle interaction. CELEBREX<sup>MD</sup> n'est PAS recommandé en association avec d'autres AINS, à l'exception de l'AAS à faible dose en prophylaxie cardiovasculaire, en raison de l'absence d'effet synergique bénéfique démontré résultant d'une telle association et du risque additionnel de manifestations indésirables que celle-ci comporte. Il faut respecter les mises en garde générales sur les AINS.

Pour obtenir l'information complète sur les indications, les contre-indications, les mises en garde, les précautions et les critères de sélection des patients, consulter la monographie du produit<sup>2</sup>.

Références : 1. Données IMS (septembre 2008-août 2009, marché des AINS, données mensuelles, ordonnances). 2. Monographie de CELEBREX<sup>MD</sup>, mai 2009.

CÉLÉCOXIB  
**CELEBREX**<sup>MD</sup>



Ensemble, vers un monde en meilleure santé™

©2010  
Pfizer Canada Inc.  
Kirkland (Québec)  
H9L 2M5

<sup>MD</sup>Pfizer Inc. utilisée sous licence  
CELEBREX<sup>MD</sup>, G.D. Searle LLC  
Pfizer Canada Inc., licence



**i** Veuillez consulter le résumé des renseignements  
posologiques à la page 55-58



**Bernard Lespérance, MD, FRCP**

Professeur adjoint de clinique à l'Université de Montréal, il est président-fondateur du Groupe d'Étude en Oncologie du Québec (GEOQ). Depuis novembre 2003, il est président du comité régional de lutte contre le cancer de Montréal et membre du comité d'évaluation de la pratique en oncologie à la direction de lutte contre le cancer.

Il a par ailleurs mis sur pied l'unité de recherche clinique en oncologie à l'hôpital du Sacré-Cœur de Montréal et s'intéresse particulièrement aux essais cliniques dans le domaine du cancer colorectal.

# OÙ EN SOMMES-NOUS DANS LE DIAGNOSTIC, LA PRÉVENTION, MAIS SURTOUT LE TRAITEMENT DU CANCER COLORECTAL?



gne puis à l'existence d'un adénocarcinome envahissant. Cette cancérisation d'un polype s'échelonne sur une période de cinq à dix ans, rendant possible le dépistage précoce des adénocarcinomes par différentes modalités diagnostiques, incluant la recherche de sang occulte dans les selles, le lavement baryté et la colonoscopie. Plus récemment, la recherche d'ADN des cellules tumorales dans les selles et la colonoscopie virtuelle font maintenant partie des outils de dépistage disponibles. La colonoscopie virtuelle qui utilise une reconstruction par ordinateur d'images acquises par tomodynamométrie reproduit de manière impressionnante l'aspect de la muqueuse colique comme s'il s'agissait d'une endoscopie et permet d'identifier des polypes qui devront faire l'objet d'une colonoscopie classique pour exérèse ou biopsies dirigées.

## INCIDENCE

Le cancer colorectal est le troisième cancer en incidence chez les hommes et les femmes, et la deuxième cause de mortalité par cancer au Canada. Au Québec seulement, près de 6000 nouveaux cas de cancer colorectal sont diagnostiqués annuellement. Éventuellement, un peu moins de la moitié de ces personnes atteintes décéderont de cette maladie. Un homme sur 14 et une femme sur 15 développeront un cancer colorectal au cours de sa vie.

## DU POLYPE À L'ADÉNOCARCINOME

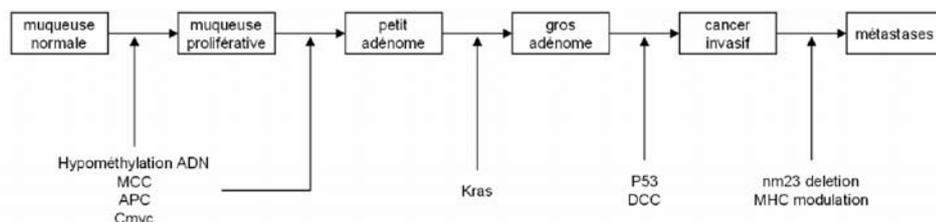
L'apparition d'un cancer colorectal est précédée en général par l'apparition et le développement lentement progressif d'un polype adénomateux, lequel acquiert au fil des années des mutations successives conduisant à la transformation mali-



*Photo : Colonoscopie virtuelle vs endoscopie classique*

## FACTEURS DE RISQUE

Il n'y a pas de facteur de risque unique du cancer colorectal. Une histoire familiale de cancer colorectal, l'âge de plus de 50 ans, la présence de polypes, une diète riche en graisse, la sédentarité, l'obésité et la présence de maladie inflammatoire prédisposent à l'apparition d'un cancer colorectal chez un individu. Une minorité seulement des cas de cancer du côlon est associée à une préposition familiale maintenant identifiable par des tests génétiques spécifiques.



## STADIFICATION

Après la phase adénomateuse, les cellules malignes issues de la couche épithéliale de la paroi colique vont progressivement pénétrer en profondeur, envahissant successivement la sous-muqueuse, la musculuse, la graisse péri-colique et les ganglions de drainage avoisinants puis, éventuellement, à distance. L'organe atteint le plus fréquemment par une progression métastatique sera le foie, étant donné le drainage veineux intestinal vers le système porte.

Cette logique de dissémination est reflétée par la classification TNM des stades de la maladie, lesquels influencent de manière déterminante le pronostic et la stratégie thérapeutique à proposer. Depuis janvier 2010, la version 7 du TNM a été publiée, quoiqu'encore peu utilisée dans les milieux cliniques.

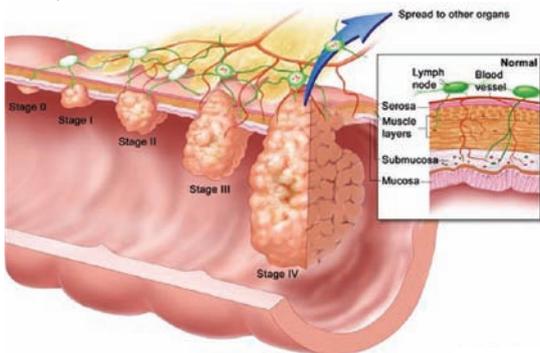


Tableau de la stadification TNM version 6

TX	La tumeur primaire ne peut être évaluée.
T0	Pas de tumeur primaire décelable.
Tis	Carcinome <i>in situ</i> : intra épithéliale ou envahissement de la lamina propria.
T1	La tumeur envahit la sous-muqueuse.
T2	La tumeur envahit la musculuse.
T3	La tumeur traverse la musculuse pour envahir la sous-séreuse ou les tissus péri-coliques ou péri-rectaux en zone déperitonisée.
T4	La tumeur envahit directement d'autres organes ou structures avoisinants et/ou perce le péritoine viscéral.
NX	Les adénopathies régionales ne peuvent être évaluées.
N0	Pas d'adénopathies régionales métastatiques.
N1	1 à 3 adénopathies régionales métastatiques.
N2	4 adénopathies régionales métastatiques ou plus.
MX	Les métastases à distance ne peuvent être évaluées.
M0	Pas de métastases à distance.
M1	Métastases à distance.

## Groupement par stade

STADE 0	Tis	N0	M0
STADE I	T1	N0	M0
STADE I	T2	N0	M0
STADE IIA	T3	N0	M0
STADE IIB	T4	N0	M0
STADE IIIA	T1	N1	M0
STADE IIIA	T2	N1	M0
STADE IIIB	T3	N1	M0
STADE IIIB	T4	N1	M0
STADE IV	T0 à 4	N0 à 2	M1

## STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

Pour des considérations anatomiques spécifiques limitant, notamment, l'utilisation de la radiothérapie, l'approche thérapeutique du cancer du côlon a évolué historiquement de manière légèrement différente du cancer du rectum. En pratique, le rectum correspond à la partie distale du gros intestin situé sous la réflexion péritonéale et est situé dans les 12 à 15 premiers centimètres mesurés à partir de la marge anale lors de l'examen endoscopique.

Contrairement aux cancers du rectum, la radiothérapie n'est que rarement possible pour les cancers du côlon qui sont situés plus haut dans la cavité abdominale et dont la localisation anatomique est rendue imprécise par la mobilité intestinale. De plus, la présence d'anses intestinales normales au voisinage du site tumoral rendrait trop toxique l'utilisation de radiothérapie à dose efficace.

Dans les stades limités de cancers colorectaux, les algorithmes de traitement des cancers du côlon et ceux du rectum sont donc souvent présentés de manière distincte.

## TRAITEMENT DU CANCER DU CÔLON DE STADE I À III

Pour un cancer du côlon localisé, l'approche chirurgicale demeure la composante thérapeutique principale. Une résection en bloc par laparotomie d'un segment de longueur variable du colon dans lequel se situe la masse cancéreuse demeure la technique standard préconisée. Plus récemment, des études randomisées ont cependant démontré qu'une résection laparoscopique faite par un chirurgien expérimenté était équivalente à la technique conventionnelle en termes de survie globale et de survie sans progression, tout en ayant les bénéfices usuels d'une chirurgie par laparoscopie. Les organismes établissant les guides de pratique reconnaissent d'ailleurs depuis peu la fiabilité et la sécurité de cette approche.

*« Le cancer colorectal est le troisième cancer en incidence chez les hommes et les femmes, et la deuxième cause de mortalité par cancer au Canada. »*

*« La colonoscopie virtuelle qui utilise une reconstruction par ordinateur d'images acquises par tomographie reproduit de manière impressionnante l'aspect de la muqueuse colique comme s'il s'agissait d'une endoscopie et permet d'identifier des polypes qui devront faire l'objet d'une colonoscopie classique pour excision ou biopsies dirigées. »*

**« Contrairement aux cancers du rectum, la radiothérapie n'est que rarement possible pour les cancers du côlon qui sont situés plus haut dans la cavité abdominale et dont la localisation anatomique est rendue imprécise par la mobilité intestinale. De plus, la présence d'anses intestinales normales au voisinage du site tumoral rendrait trop toxique l'utilisation de radiothérapie à dose efficace. »**

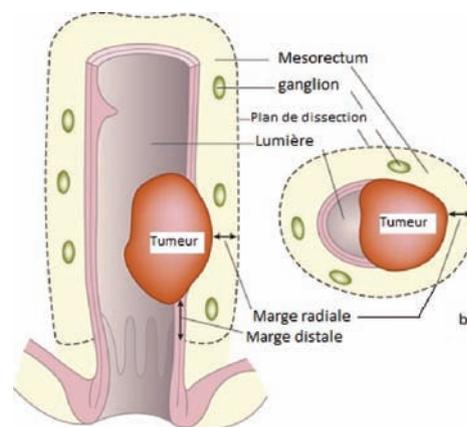
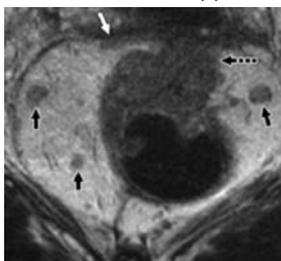
Après la résection chirurgicale, le patient pourra ou non recevoir un traitement de chimiothérapie adjuvante afin de diminuer les risques de récurrence locale et surtout métastatique. Au cours des deux dernières décennies, de nombreuses études randomisées ont en effet démontré que l'ajout de chimiothérapie complémentaire à la chirurgie permettait de diminuer la mortalité. Actuellement, la chimiothérapie adjuvante postopératoire est offerte chez la plupart des patients chez qui l'on a démontré la présence d'au moins une adénopathie métastatique péri-colique dans le spécimen de résection, correspondant au stade III du TNM. Dans certains cas particuliers, même en l'absence d'atteinte ganglionnaire (stade II), on proposera une chimiothérapie adjuvante si certains éléments pathologiques de mauvais pronostic sont identifiés, dont la perforation intestinale au site de la tumeur, le grade histologique élevé ou même la présence de moins de 12 ganglions prélevés.

La chimiothérapie adjuvante proposée pour les stades III est le plus souvent une combinaison intraveineuse de 5-FU (5-fluorouracile), d'acide folinique (leucovorin) et d'oxaliplatine, dans le cadre d'un protocole intitulé FOLFOX (acide **F**olinique + 5-**FU** + **O**Xaliplatine). Le 5-FU est donné notamment en perfusion de 48 heures à domicile via des perfuseurs jetables, nécessitant l'installation préalable d'une voie veineuse centrale. On vise l'administration de 12 cycles aux deux semaines pour une durée moyenne totale de six mois de traitement. Comme on peut le présumer, l'impact du traitement adjuvant est important tant en termes de toxicité possible pour le patient que d'utilisation des ressources.

Dans les cas de stade II à mauvais pronostic, puisque le bénéfice de l'ajout d'oxaliplatine n'a pas été clairement démontré, on propose parfois l'utilisation seule de capécitabine par voie orale prise deux fois par jour, deux semaines sur trois, pour un total de huit cycles. La capécitabine est en quelque sorte une prodrogue biodisponible par voie orale qui est éventuellement transformée en 5-FU. On attend sous peu les résultats d'essais randomisés pour confirmer que l'association de capécitabine et d'oxaliplatine peut effectivement remplacer le protocole FOLFOX et le besoin de cathéters centraux pour la perfusion de 5-FU.

### **TRAITEMENT DU CANCER DU RECTUM DE STADE I À III**

La localisation du rectum dans le petit bassin et la proximité du sphincter anal entraîne une approche chirurgicale un peu plus délicate afin de minimiser les risques de marges positives non seulement distales, mais aussi radiales. Depuis plus d'une quinzaine d'années, la chirurgie



du cancer du rectum s'est améliorée de façon marquée avec le concept d'excision totale du méso-rectum. À stade égal, l'utilisation de cette seule technique chirurgicale a permis de diminuer les risques de récurrence locale de manière considérable.

De plus, tel que mentionné précédemment, étant donné sa localisation fixe sous la réflexion péritonéale, le traitement des cancers du rectum a souvent intégré l'utilisation de la radiothérapie adjuvante d'une durée de cinq à six semaines pour diminuer notamment les taux de récurrence locale. Pendant de nombreuses années, lorsque la tumeur dépassait la musculature (stade T3) avec ou sans atteinte ganglionnaire, on recommandait un traitement de radiothérapie post opératoire le plus souvent associé à une chimiothérapie adjuvante dont une partie concomitante à la radiothérapie.

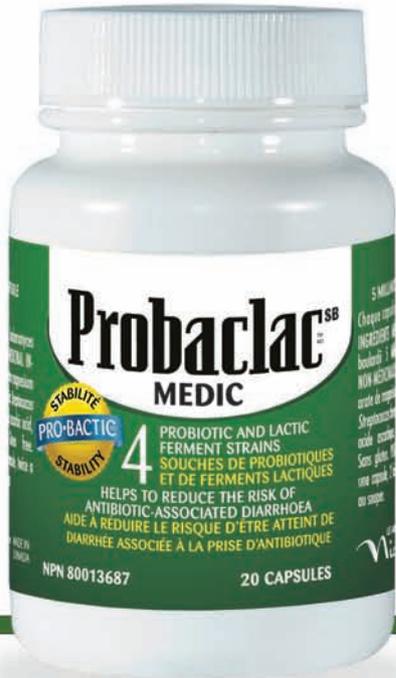
Plus récemment, le traitement standard a évolué vers une approche préopératoire ou dite néo-adjuvante avec l'utilisation de chimioradiothérapie concomitante pour permettre de réduire la taille de la tumeur avant la chirurgie. Cette approche permet de diminuer les besoins de résection abdomino-périnéale et la nécessité d'une colostomie permanente tout en réduisant les risques de récurrence locale. Même si la radiothérapie préopératoire augmente un peu les risques de complications immédiates de la chirurgie, elle minimise néanmoins de façon significative les complications à moyen et long termes liées à la radiothérapie, tout en offrant un meilleur contrôle local sur le plan oncologique. En 2010, pour les tumeurs rectales de stade II et en particulier de stade III, la chimioradiothérapie préopératoire suivie de chimiothérapie adjuvante post-résection méso-rectale totale est devenue la stratégie thérapeutique préférée.

### **MALADIE MÉTASTATIQUE HÉPATIQUE : UNE SITUATION PAS NÉCESSAIREMENT DÉSESPÉRÉE!**

Encore une fois, les chirurgiens viennent à la rescousse des oncologues médicaux lorsqu'il y a des métastases hépatiques isolées. Il a été démontré en effet que la résection complète de métastases

# Probaclac<sup>TM</sup> MD

**LE PROBIOTIQUE LE PLUS RECOMMANDÉ  
PAR LES PHARMACIENS\***



# Probaclac<sup>TM</sup> MD

## MEDIC

avec souche documentée *S. Boulardii*

AIDE À RÉDUIRE LE RISQUE D'ÊTRE  
ATTEINT DE DIARRHÉE ASSOCIÉE À  
LA PRISE D'ANTIBIOTIQUE\*\*

[www.probaclac.com](http://www.probaclac.com)



Détenteur de licences de mise en  
marché NPN sur toute notre famille

**PROBACLAC<sup>MD</sup>**

**Plus d'options thérapeutiques  
pour vos patients !**

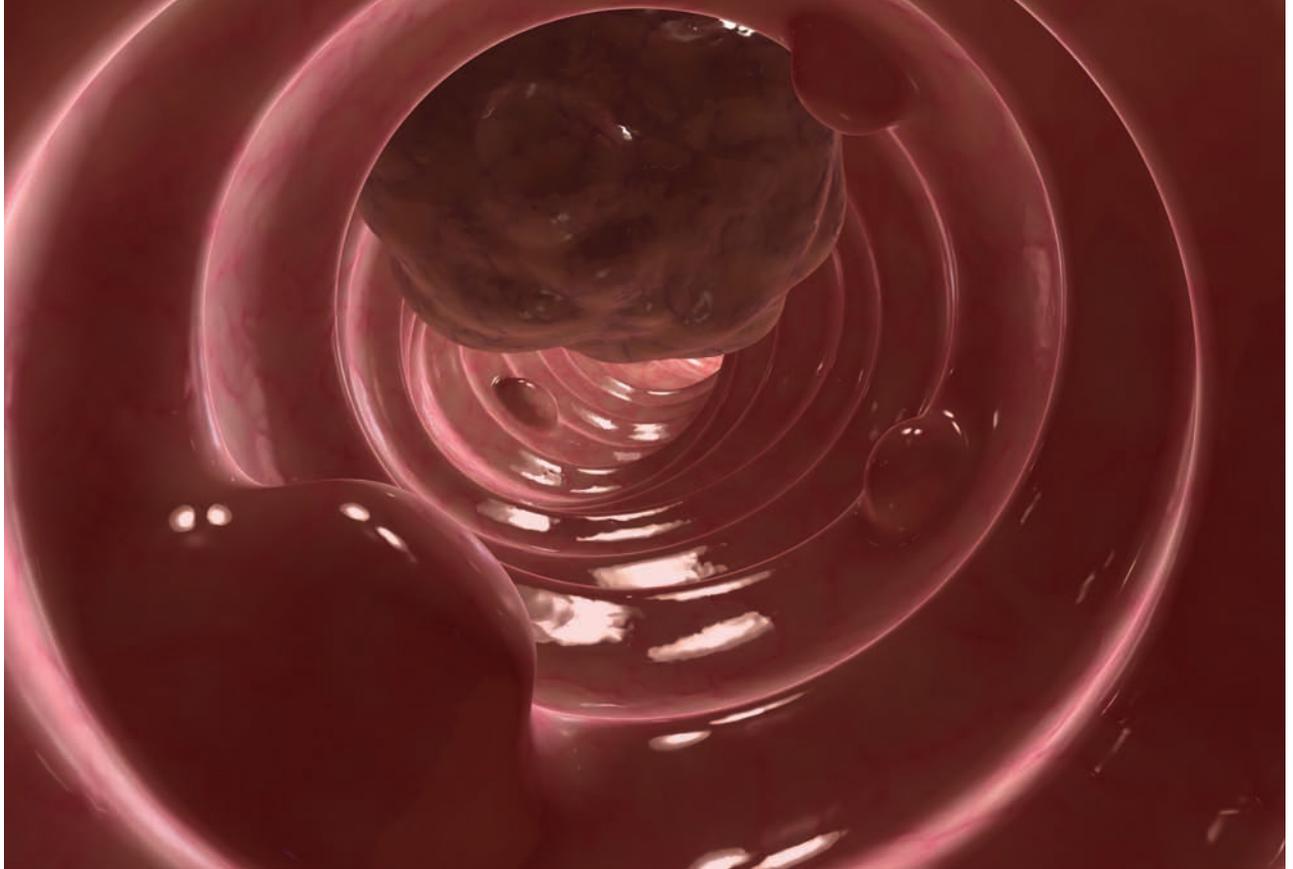
Disponible en pharmacie seulement

*Nicar* INC.  
LABORATORIES  
[www.nicar.ca](http://www.nicar.ca)

\*L'Actualité Pharmaceutique, mai 2009

\*\*Can M et al. 2006: Prophylactic *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea; Med Sci Monit, 2006; 12(4): P119-22

\*\*Kotkowska M et al. 2005: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children; a randomized double-blind placebo-controlled trial; Aliment Pharmacol Ther 2005; 21: 583-590



**« Un programme provincial de dépistage est donc devenu une priorité de santé publique. Il reste à le mettre en place avec la collaboration des cliniciens, des gestionnaires du réseau et des décideurs politiques. »**

hépatiques par hépatectomie partielle permet une survie sans récurrence de près 20 à 30 % dans les cas bien sélectionnés, objectif pour l'instant inatteignable avec une approche par chimiothérapie seule. Au cours des dernières années, les techniques chirurgicales se sont elles aussi raffinées. L'utilisation innovatrice de chimiothérapie pré-résection de métastases hépatiques et le recours à l'embolisation portale préalable (pour stimuler une hypertrophie compensatrice du foie restant normal) chez certains patients permettent maintenant d'opérer avec succès un nombre grandissant de patients considérés autrefois inopérables. La définition de résectabilité a donc évolué considérablement. Cette approche complexe nécessite plus que jamais une expertise médico-chirurgicale poussée et surtout une collaboration multidisciplinaire étroite.

#### **TRAITEMENT DE LA MALADIE MÉTASTATIQUE INOPÉRABLE**

La cure demeure malheureusement exceptionnelle en présence de métastases inopérables. À ce chapitre, les avancées thérapeutiques des dernières années ont tout de même été significatives. Depuis le milieu des années 90, on a vu l'arrivée de nouveaux agents de chimiothérapie qui ont été associés au 5FU, lequel demeure toujours la pierre angulaire des traitements systémiques du cancer colorectal.

L'ajout au 5FU notamment d'irinotecan et d'oxaliplatine comme agents cytotoxiques a permis de pousser la médiane de survie historiquement de six mois à plus de 24 mois pour les patients avec cancer colorectal métastatique. De nouvelles thérapies ciblées visant notamment l'inhibition de l'angiogénèse tumorale avec le bevacizumab ou l'inhibition du récepteur du facteur de croissance épithéliale

(EGFR en anglais) avec le panitumumab ou le cetuximab, ont permis de prolonger davantage la survie, quoique de façon modeste. Pour l'instant, seule l'utilisation du bevacizumab est reconnue par le Conseil du médicament du Québec. Les autres molécules sont toujours en cours d'évaluation même si elles sont déjà offertes dans certaines provinces canadiennes.

Comme on peut s'en douter, l'impact pharmacoéconomique de l'utilisation à grande échelle de ces nouvelles molécules très coûteuses est devenu un enjeu formidable et de plus en plus problématique dans un contexte de traitement à visée palliative et surtout, de ressources financières limitées.

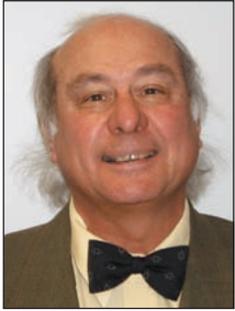
#### **CONCLUSION**

En résumé, les approches tant diagnostiques que thérapeutiques se sont raffinées et souvent complexifiées de manière considérable au cours des dernières années. La venue de nouveaux agents de chimiothérapie a transformé les approches de traitements systémiques, que ce soit dans un contexte adjuvant ou chez les patients avec maladie métastatique. Compte tenu des bénéfices somme toute limités du traitement du cancer colorectal à des stades avancés de la maladie, la meilleure stratégie demeure le dépistage systématique à des stades précoces pour maximiser la survie globale et pour minimiser les coûts exponentiels associés à la prise en charge de ce cancer malheureusement trop fréquent.

Un programme provincial de dépistage est donc devenu une priorité de santé publique. Il reste à le mettre en place avec la collaboration des cliniciens, des gestionnaires du réseau et des décideurs politiques. ■

# DOSSIER : RADIOLOGIE





**François Lamoureux,**  
*M.D., M. Sc.*

## LES AVANCÉES MÉDICO-PHARMACOLOGIQUES

### LA MÉDECINE NUCLÉAIRE ET LA RADIOLOGIE EN MODE INTERVENTIONNISTE

Les médecins nucléistes et radiologistes sont bien connus comme des partenaires essentiels dans les processus diagnostiques. Les innovations, comme par exemple en résonance magnétique, en tomographie, en ultrasonographie, en tomographie

par simple émission ou en positron en médecine nucléaire, ont grandement raffiné les capacités diagnostiques des nucléistes et des radiologistes.

Les médecins cliniciens ont maintenant des partenaires de premier plan leur permettant d'inventorier l'intérieur du corps de leur patient et d'en débusquer rapidement et avec une précision inégalée les différentes pathologies. Ce sont des consultants indispensables et bien reconnus de tous les jours dans le processus diagnostique des patients.

Un aspect moins connu de la médecine nucléaire et de la radiologie est le rôle de plus en plus important de l'activité interventionniste des médecins nucléistes et radiologistes.

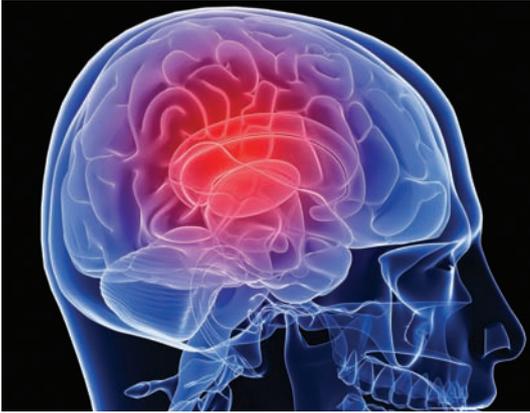
En radiologie, on associe maintenant la puissance des outils diagnostiques pour procéder à des ponctions d'organes internes, à des biopsies bien ciblées, à des infiltrations extrêmement précises au niveau d'articulations comme l'épaule, la hanche, le coude ou autres.

En médecine nucléaire, on procède à des synovectomies thérapeutiques par émetteurs bêta, soit à l'yttrium-90 ou au phosphore-32, comme par exemple dans le genou rhumatoïde, ou encore l'on procède à des thérapies ciblées intraveineuses avec anticorps monoclonaux pour le traitement de certains lymphomes réfractaires.

Ces techniques sont pratiquement sans douleur, sans effet secondaire significatif et se pratiquent généralement en externe.

D'autres techniques interventionnistes sont plus complexes, mais combien bénéfiques pour le patient, comme le traitement par embolisation par certains neuroradiologistes d'anévrismes cérébraux inaccessibles chirurgicalement ou encore en médecine nucléaire en collaboration avec la neurochirurgie par la mise en place de billes radioactives au sein de certaines tumeurs cérébrales comme le craniopharyngiome. Parfois l'on procède également à un traitement d'une atteinte péritonéale tumorale diffuse par l'injection intra-abdominale d'émetteurs radioactifs bêta comme le phosphore-32. Dans d'autres situations, le





médecin nucléiste, en synergie avec le chirurgien, procédera à l'instillation intra-artérielle de ces émetteurs radioactifs bêta pour le traitement bien localisé de tumeurs malignes hépatiques. Ainsi, on pourra réduire de façon significative les effets secondaires systémiques de la thérapie.

Et que dire du traitement de l'hyperthyroïdie par ablation radioactive contrôlée, processus maintenant bien établi au moyen de l'iode-

131 et qui a pratiquement totalement remplacé le traitement chirurgical. De même en est-il de l'apport complémentaire et essentiel de la thérapie à l'iode-131 pour la complétion et le suivi du traitement post-chirurgical du cancer thyroïdien.

Ce volet de la médecine nucléaire et de la radiologie dit interventionniste s'avère d'un apport exceptionnel pour les patients car avec l'aide des nouveaux appareils diagnostiques, on peut coupler l'expertise du nucléiste ou du radiologiste diagnosticien pour y ajouter une dimension de traitement extrêmement précis et relativement simple pour le patient.

La médecine nucléaire et la radiologie ne sont plus confinées à un rôle unique diagnostique mais avancent rapidement dans le domaine simultané du diagnostic et de la thérapie.

Comme avancée c'est exceptionnel, les patients ont maintenant de nouvelles troupes d'intervention pour leur porter secours dans leur lutte contre la maladie. Et ce n'est qu'un début. ■

*« La médecine nucléaire et la radiologie ne sont plus confinées à un rôle unique diagnostique mais avancent rapidement dans le domaine simultané du diagnostic et de la thérapie. »*

# IMAGERIE DES PIONNIERS

simple. rapide. efficace.

dépistage  
cancer colon  
+ scan

mercredi  
9h00 am

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

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



Réjean-Yves Lévesque,  
M.D., FRCPC  
Radiologue

# LA DISCOGRAPHIE

## TOUJOURS DE SON TEMPS DANS L'ÉVALUATION DE LA DOULEUR DISCOGÉNIQUE COMME GÉNITRICE D'UNE LOMBOSCIATALGIE?



**gie clinique**, de sorte qu'une approche médicale ou chirurgicale bien ciblée permettra de les réintégrer à la vie active.

Par contre, dans les cas de lombosciatalgies invalidantes, résistantes à l'approche thérapeutique habituelle dont l'étiologie ne peut en être précisée par les modalités d'investigation conventionnelles, comment déterminer avec certitude si une lésion discale ne pourrait pas en être effectivement **LA** cause parmi toutes celles répertoriées? Devant un tel défi, **la discographie**, cette modalité radiologique un peu plus invasive, mais apparemment pas aussi techno que certaines de ses consœurs, pourrait-elle répondre : « Présente »? Serait-elle maintenant reléguée au passé par les technologies numériques non effractives, ou demeure-t-elle toujours pertinente au XXI<sup>e</sup> siècle?

### PROBLÉMATIQUE

La grande sensibilité de la tomодensitométrie axiale et surtout de l'imagerie par IRM permet de détecter de multiples anomalies de la morphologie discale dont la signification réelle doit être corroborée étroitement avec les données cliniques. En effet, les rapports de ces examens peuvent parfois être assez longs et causer un certain degré de confusion quant à la conduite thérapeutique à privilégier. Ainsi, quelle est l'implication d'une dégénérescence discale associée ou non à un syndrome post-discoidectomie ou post-greffe lombo-sacrée, ou encore d'une protrusion discale sous-ligamentaire avec ou sans légère compression radiculaire dans la symptomatologie douloureuse rebelle d'un patient?

Y a-t-il pathologie discale interne significative? Cette question revêt son importance, car pour plusieurs investigateurs, la lésion à la base de la douleur discogénique serait une fissure radiaire s'étendant au tiers externe innervé de l'anneau fibreux (alors appelée fissure annulaire), exposant ainsi les terminaisons nerveuses à des substances chimiques inflammatoires et algogéniques produites par la dégradation nucléaire. La discographie tentera donc de répondre à cette interrogation. Que devra subir le patient pour obtenir cette réponse?

### DISCOGRAPHIE – TECHNIQUE

La discographie exige la mise en place d'aiguilles spinales assez longues au niveau des disques lombaires, généralement par approche latérale sous guidage fluoroscopique pour bien s'assurer de leur position centrale au sein de l'espace discal (**Image 1**). Comme les objectifs de la discographie sont de

*« La discographie exige la mise en place d'aiguilles spinales assez longues au niveau des disques lombaires, généralement par approche latérale sous guidage fluoroscopique pour bien s'assurer de leur position centrale au sein de l'espace discal. »*

### INTRODUCTION

Très peu de gens dans leur vie peuvent se targuer de ne pas avoir présenté au moins un épisode de lombalgie sans ou avec sciatalgie. Un grand nombre de personnes répondront favorablement au traitement conservateur d'usage, alors que chez un autre groupe de gens plus fortement handicapés et rebelles à la médication usuelle et aux manipulations, on réussira à détecter une étiologie précise **corrélant bien leur symptomatolo-**

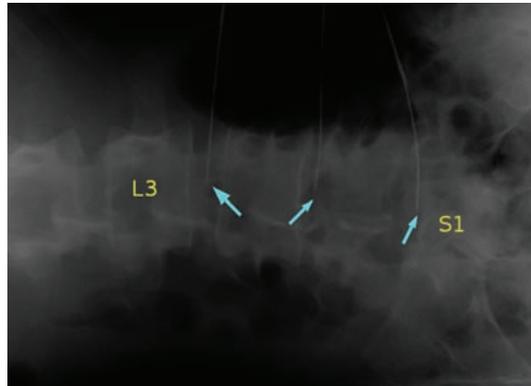
bien définir la morphologie discale et surtout de déterminer si un ou des disques opacifiés mis sous tension reproduisent exactement la douleur du patient, l'on se doit de procéder à l'injection d'un produit de contraste opaque bien au centre de ces disques, soit au sein du nucleus pulposus, car une injection dans l'anneau fibreux faussera complètement les données de l'examen.

Elle nécessite un protocole très rigoureux de communication avec le patient. En dépit d'une légère sédation avec analgésie en début d'examen, cette procédure sera assez souvent douloureuse pour le patient, surtout s'il y a effectivement une lésion discale symptomatique, car le patient doit garder un état d'éveil adéquat pour pouvoir décrire exactement ce qu'il ressent à la mise sous tension des disques. De plus, des particularités morphologiques, tels un surplus pondéral ou une crête iliaque haute, rendront le positionnement des aiguilles plus difficile et par conséquent plus douloureux, particulièrement à l'espace discal L5-S1.

Une asepsie très stricte s'avère indispensable pour éviter la principale complication de cette technique, soit une discite infectieuse dont les conséquences peuvent être dramatiques pour le patient. Dans certains cas, l'on pourra également procéder à un test thérapeutique par l'injection d'une légère quantité de cortisone intra-discale pour mieux éva-

luer la possibilité d'une réponse favorable à une éventuelle intervention thérapeutique au niveau d'un disque symptomatique.

Enfin, l'étude discographique doit être couplée à une évaluation tomodynamométrique des disques opacifiés pour mieux en apprécier leur morphologie interne et ainsi mieux comprendre leur impact sur la symptomatologie douloureuse du patient.



**IMAGE 1**  
Cliché PA en décubitus latéral gauche démontrant l'excellente position de l'extrémité distale des aiguilles au centre des disques, au sein des nucleus pulposus (↖).

*« En dépit d'une légère sédation avec analgésie en début d'examen, cette procédure sera assez souvent douloureuse pour le patient, surtout s'il y a effectivement une lésion discale symptomatique, car le patient doit garder un état d'éveil adéquat pour pouvoir décrire exactement ce qu'il ressent à la mise sous tension des disques. »*



## Clinix, le nouveau nom à retenir en imagerie et intervention.

**Clinix**, Imagerie médicale et intervention, est née de la vision des propriétaires de la Clinique radiologique Quatre-Bourgeois auxquels se sont associés de nouveaux partenaires partageant la même approche de la radiologie. Cette nouvelle clinique ultra moderne propose un diagnostic complet en imagerie et des équipements technologiques hautement performants. Afin de rendre plus accessibles ses nouveaux services à la population de la grande région de Québec, Clinix offre certains examens dans ses deux autres cliniques : Bastien et Val-Bélair.



(418) 653-9933

**OUVERTURE EN MAI 2010**

« L'étude discographique doit être couplée à une évaluation tomodensitométrique des disques opacifiés pour mieux en apprécier leur morphologie interne et ainsi mieux comprendre leur impact sur la symptomatologie douloureuse du patient. »

## PERTINENCE CLINIQUE DE LA DISCOGRAPHIE

Les **principaux bénéfices** de la discographie résident dans sa capacité de :

- déterminer si une douleur discogénique est vraiment à la source de la symptomatologie douloureuse du patient;
- définir la morphologie intrinsèque du disque à la recherche de fissure annulaire interne ou autre anomalie souvent sans protrusion discale associée pouvant causer des douleurs discogéniques significatives;
- préciser la localisation du ou des disques responsables du tableau douloureux parce qu'un disque morphologiquement pathologique n'est pas nécessairement symptomatique et que plusieurs disques peuvent être impliqués dans le processus douloureux;
- distinguer les différentes composantes douloureuses que deux ou trois disques peuvent apporter à l'élaboration d'un tableau douloureux global;
- confirmer ou infirmer la présence d'une douleur récidivante ou persistante au(x) site(s) de chirurgie discale antérieure, situation malheureusement trop fréquente, la symptomatologie douloureuse pouvant être très sévère et assez déroutante;
- pratiquer un test thérapeutique par injection cortisonnée intra-discale pour essayer d'anticiper le potentiel d'une approche chirurgicale;
- d'évaluer l'état morphologique des disques chez certains patients avant une greffe spinale pour en assurer un plus haut degré de réussite.

## CAS CLINIQUES ILLUSTRATIFS

### PREMIER CAS :

- Patiente de 45 ans souffrant d'une lombosciatalgie gauche irradiant au genou.
- Discographie lombaire L3 à S1 illustrant un aspect morphologique normal des disques L3-L4 et L4-L5.
- Par contre, l'injection du disque L5-S1 reproduit exactement la symptomatologie douloureuse de la patiente. Bien que la hauteur du disque soit préservée et qu'il y ait peu de signe de dégénérescence discale au CT post-disco (images B-D), l'on démontre une importante fissure postéro-latérale gauche au sein de l'anneau fibreux du disque. Il y a opacification de fragments discaux expulsés au-delà du ligament longitudinal postérieur rupturé avec extravasation épidurale de produit de contraste et refoulement postérieur de la racine S1 gauche.

- **Diagnostic** : hernie discale rupturée L5-S1 gauche avec compression sélective de la racine S1 gauche.

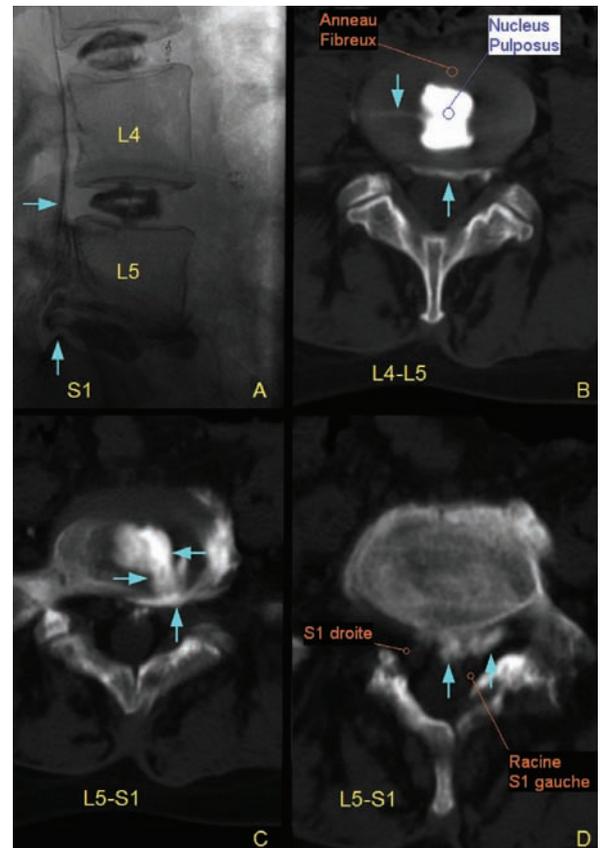


IMAGE 2

### Discographie :

**A)** L'on démontre les disques normaux L3-L4 et L4-L5, la rupture discale postérieure L5-S1 (↑) et la fuite épidurale du produit de contraste (→) confirmant la rupture du ligament longitudinal postérieur.

### CT post-disco :

**B)** Disque normal avec nucleus pulposus bien contenu au sein de l'anneau fibreux. Petit trajet de l'aiguille intra-discale (↓) sans signification et fuite de contraste (↑).

**C)** Large fissure annulaire postéro-latérale gauche (→←) avec extravasation de contraste (↑).

**D)** Hernie discale rupturée opacifiée (↑↑) avec refoulement de la racine S1 gauche.

### DEUXIÈME CAS :

- Patiente de 25 ans présentant une lombosciatalgie gauche irradiant à la fesse.
- Discographie lombaire L4 à S1 ne démontant pas d'anomalie spécifique au niveau du disque L5-S1,

• Toutefois l'injection du disque L4-L5 provoque une symptomatologie douloureuse tout à fait identique à celle qui handicape habituellement la patiente. À ce niveau, au CT post-disco, l'on objective la présence d'une importante fissure à la portion centrale et postérieure de l'anneau fibreux avec légère fuite sous-ligamentaire du produit de contraste sans protrusion discale appréciable.

• **Diagnostic :** douleur discogénique résultant d'une fissure annulaire interne du disque L4-L5 sans hernie ni protrusion discale significative, le ligament longitudinal postérieur étant encore intact.

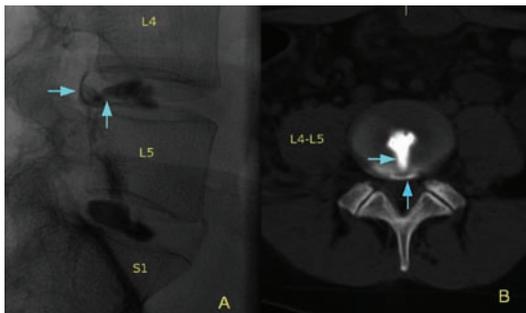


IMAGE 3

**Discographie :**

**A)** Fissure annulaire postérieure (↑) et accumulation localisée sous-ligamentaire du contraste (→) confirmant l'aspect intact du ligament longitudinal postérieur.

**CT post-disco :**

**B)** Bonne visualisation de la fissure annulaire interne du disque (→) avec un peu de contraste sous-ligamentaire (↑), très symptomatique chez cette jeune patiente.

**TROISIÈME CAS :**

- Patiente de 34 ans avec antécédents de discoléctomies L4-L5 et L5-S1 se plaignant d'une lombosciatalgie droite irradiant à la jambe.
- Discographie lombaire L3 à S1 démontrant de légers signes de dégénérescence discale à L3-L4, mais sans diminution de l'espace discal et dont la mise sous tension par l'injection de contraste s'avère tout à fait asymptomatique.
- L'injection de produit de contraste à l'espace discal L4-L5 éveille une légère lombalgie basse avec irradiation à la hanche droite.
- Pour sa part, la mise sous tension de l'espace discal L5-S1 provoque une importante lombosciatalgie droite avec irradiation le long de la jambe droite rappelant même la douleur présente avant la première chirurgie discale.
- La discographie a donc reproduit deux types de douleur que la patiente a reconnus comme constituant sa symptomatologie douloureuse

*« Il apparaît de plus en plus clairement que celle-ci peut être diagnostiquement utile dans les cas qui rencontrent les critères appropriés dans la procédure et la sélection des patients, notamment en s'assurant que la douleur reproduite correspond bien à celle habituellement ressentie par le patient. »*





## Centre de Radiologie Clarke





### Votre centre d'imagerie médicale

**Radiologie**

- Radiologie générale
- Radiologie digestive
- Mammographie
- Ostéodensitométrie
- Échographie et Doppler

**Résonance Magnétique (IRM)**

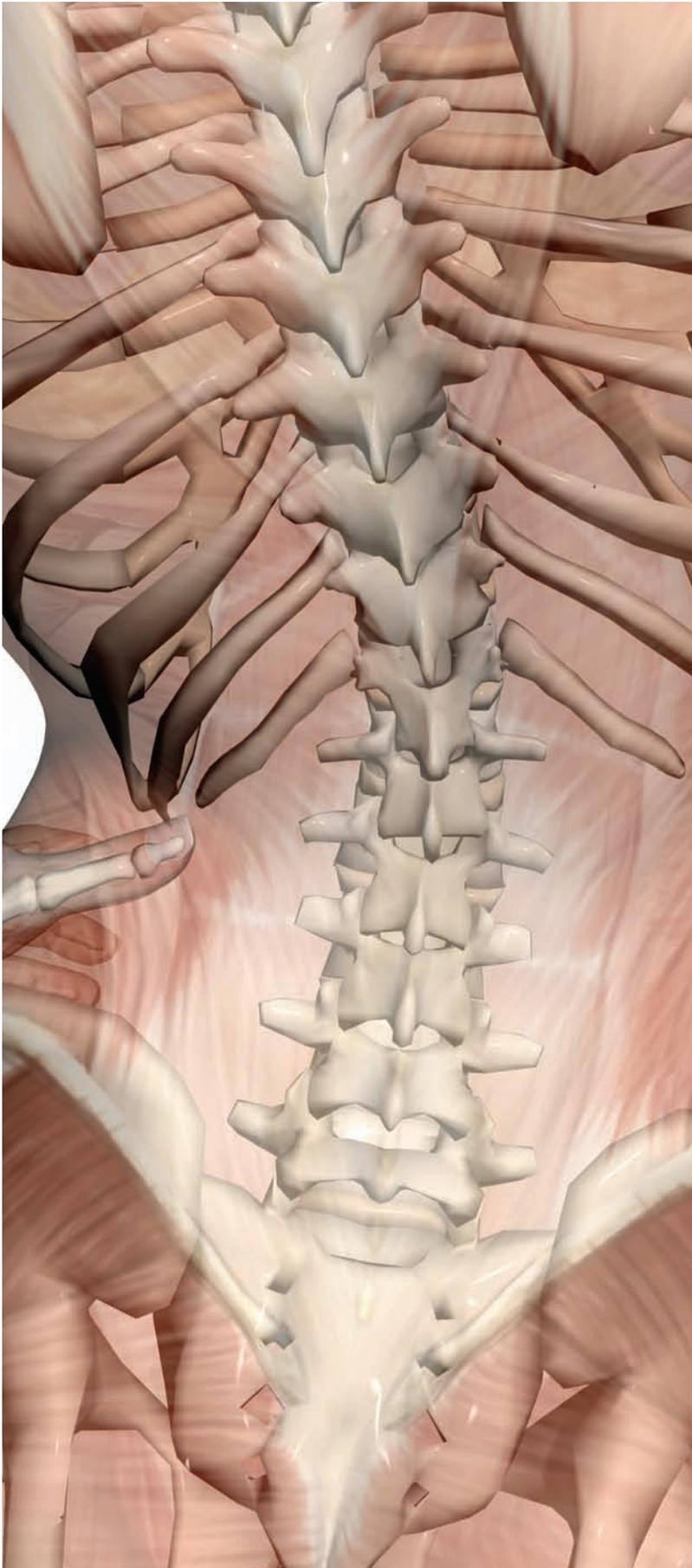
**Informations et rendez-vous**

Radiologie **514-738-1164**

IRM **514-739-1444**

5885, Côte-des-Neiges  
bureau 309  
Montréal H3S 2T2





globale. Il arrive très souvent que la discographie permette de décortiquer différents types de douleur identifiés à l'un ou l'autre disque pathologique.

- **Diagnostic** : douleur discogénique post-discoïdectomie provenant des deux espaces discaux opérés, surtout L5-S1.

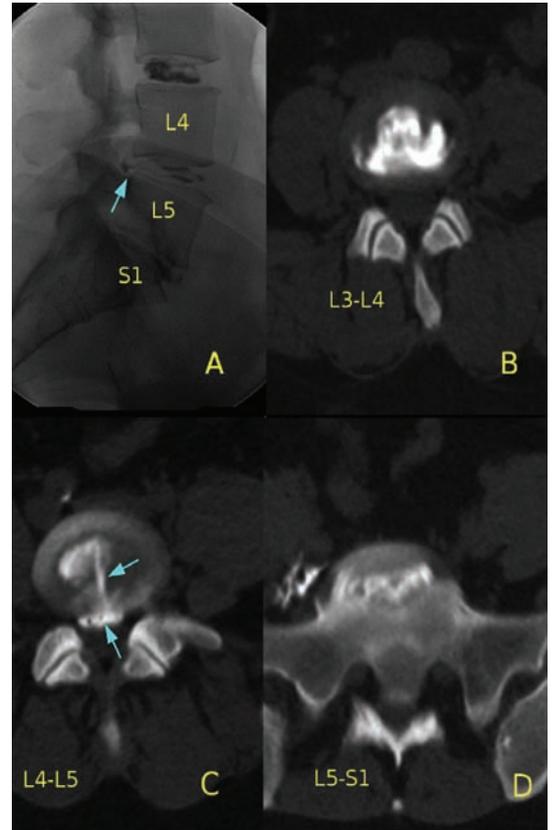


IMAGE 4

#### Discographie :

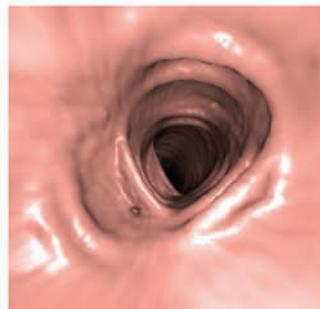
**A)** Aspect fissuré du disque L4-L5 ainsi que du disque L5-S1 qui est beaucoup plus diminué en hauteur, en partie dû à la dégénérescence et en partie au processus chirurgical. Légère accumulation de contraste sous-ligamentaire postérieur (↗) à L4-L5.

#### CT post-disco :

**B)** Disque légèrement dégénéré mais sans fissure annulaire significative, asymptomatique à l'injection.

**C)** Fissure annulaire centrale postérieure (←) et contraste sous-ligamentaire (↗), le ligament longitudinal postérieur étant intact.

**D)** Perte sévère de substance discale, très symptomatique pour le patient à la mise sous tension par le produit de contraste.



## SERVICES D'IMAGERIE MÉDICALE DE POINTE AU CENTRE-VILLE DE MONTRÉAL

Radiologie générale

Mammographie numérisée sans frais

Ostéodensitométrie

Interventions thérapeutiques

Imagerie par résonance magnétique (IRM)

Échographie et Doppler

Tomodensitométrie (CT scan 64 barrettes)

Coloscopie virtuelle



L'IMAGERIE POUR LA VIE  
IMAGERY FOR LIFE

Heures d'ouverture :

Lundi au jeudi : de 7h45 à 18h

Vendredi : de 7h45 à 16h30

Possibilité d'examens jusqu'à 20h,  
certains soirs, sur rendez-vous.

4, Complexe Desjardins, Niveau 4  
Montréal (Québec) H5B 1B2

**Téléphone : 514-281-1355**

Télécopieur : 514-281-0262

Site internet : [www.radiologievarad.com](http://www.radiologievarad.com)

*« Cette technique est donc un outil pertinent pour l'investigation de patients présentant des douleurs lombaires et radiculaires persistantes sans anomalies discales encore objectivées ou des syndromes douloureux post-chirurgie non résolus et pour l'évaluation de patients en attente de greffe lombaire. »*

#### QUATRIÈME CAS :

- Patient de 51 ans souffrant de lombalgies handicapantes chroniques assez sévères. Douleurs discogéniques sous-jacentes?
- Discographie lombaire L3 à S1 objectivant des signes de discopathies dégénératives multiétagées très sévères au niveau des disques opacifiés. Cependant, l'injection de ces disques n'a provoqué aucune douleur chez le patient, indiquant ainsi clairement que ces lombalgies n'étaient pas d'origine discogénique. En effet, il n'est pas rare qu'un patient présente une dégénérescence discale assez marquée au niveau de deux ou trois disques, mais que seuls un ou deux de ces disques soient symptomatiques à l'injection. Il n'est vraiment pas possible de prédire, d'après leur morphologie, lequel de ces disques sera à l'origine de la symptomatologie douloureuse du patient.
- **Diagnostic** : dégénérescence discale multiétagée sévère sans douleur discogénique associée.

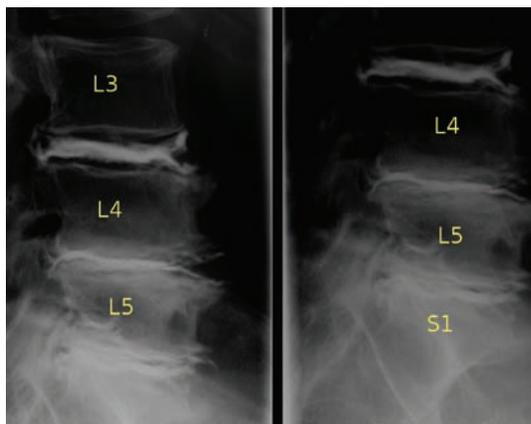


IMAGE 5

#### Discographie :

Dégénérescence discale lombaire multiétagée très sévère, mais complètement asymptomatique à la provocation par le produit de contraste. Chez ce patient, la symptomatologie douloureuse n'est donc pas d'origine discogénique!

#### CONCLUSION

Introduite comme modalité d'investigation en 1948 par K. Lindblom en Suède, la discographie fit parfois l'objet de controverse au fil des décennies subséquentes. Malgré des divergences persistantes dans la littérature quant à l'efficacité de la discographie, il apparaît de plus en plus clairement que celle-ci peut être diagnostiquement utile dans les cas qui rencontrent les critères appropriés dans la procédure et la sélection des patients, notamment en s'assurant que la douleur reproduite correspond

bien à celle habituellement ressentie par le patient. Ses qualités discriminantes et fiables sont en effet de plus en plus reconnues.

Cette technique est donc un outil pertinent pour l'investigation de patients présentant des douleurs lombaires et radiculaires persistantes sans anomalies discales encore objectivées ou des syndromes douloureux post-chirurgie non résolus et pour l'évaluation de patients en attente de greffe lombaire.

La discographie nous rappelle sans cesse qu'il n'y a pas nécessairement d'équation absolue entre la morphologie pathologique statique d'un disque et sa capacité génitrice de douleur significative pour le patient. Alors pourquoi ne pas le provoquer? Pour une telle mission, **la discographie apparaît bien de son temps.** ■



# SERVICES D'IMAGERIE MÉDICALE DE GATINEAU

---

---

- RADIOLOGIE GÉNÉRALE NUMÉRISÉE
- MAMMOGRAPHIE NUMÉRISÉE SANS FRAIS
  - OSTÉODENSITOMÉTRIE
  - ÉCHOGRAPHIE ET DOPPLER
    - CLARTÉ NUCALE
    - EXAMENS BARYTÉ
    - ARTHROGRAPHIE
- IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE INCLUANT LES SEINS (IRPLUS SEULEMENT)



---

**CLINIQUE RADIOLOGIQUE DE GATINEAU**  
195 GREBER SUITE 1 GATINEAU  
WWW.RADIOLOGIQUE.COM  
(819) 568-9119

---

**CLINIQUE RADIOLOGIQUE AYLNER**  
181 PRINCIPALE SUITE D5 AYLNER  
(819) 684-8855

---

**IRPLUS**  
61 LAURIER  
WWW.MRIPLUS.CA  
(819) 771-1674



**Michel Aubé, MD**  
**Neurologue**  
Institut Neurologique  
de Montréal



# MALADIE DE PARKINSON

*« La maladie de Parkinson constitue, après le tremblement essentiel, la forme la plus fréquemment rencontrée des troubles du mouvement. Elle touche environ 1 % des individus après l'âge de 50 ans et la probabilité à vie de développer cette condition se situe à 2 % chez l'homme et 1,3 % chez la femme (rapport 1,5/1). Cette différence d'incidence n'a pas à ce jour d'explication connue. »*

## INTRODUCTION ET GÉNÉRALITÉS

La maladie de Parkinson constitue, après le tremblement essentiel, la forme la plus fréquemment rencontrée des troubles du mouvement. Elle touche environ 1 % des individus après l'âge de 50 ans et la probabilité à vie de développer cette condition se situe à 2 % chez l'homme et 1,3 % chez la femme (rapport 1,5/1). Cette différence d'incidence n'a pas à ce jour d'explication connue. La maladie de Parkinson demeure d'étiologie inconnue mais elle se rencontre plus fréquemment dans les pays hautement industrialisés suggérant possiblement une susceptibilité particulière, chez certains groupes de population, à une « toxine » exogène. Cette observation, toutefois, continue de faire l'objet de controverse. D'un point de vue génétique, au moins 12 loci ont été identifiés présents chez 5 à 10 % des patients avec des patterns d'hérédité variables : autosome dominant, récessif, idiopathique. Certaines formes mixtes de maladie de Parkinson, telles celles associées à une démence fronto-temporale, seraient à incidence génétique plus obligatoire. L'étude de paires de jumeaux confirme une contribution génétique à la maladie, mais détermine aussi l'importance de facteurs non génétiques.

## DIAGNOSTIC

Le diagnostic de la maladie de Parkinson ne soulève que très peu de questions lorsque les éléments de la triade diagnostique classique (rigidité, bradykinésie et tremblement de repos) sont réunis avec, au surplus, la notion d'une présentation asymétrique.

Toutefois, la présence d'un tremblement isolé de repos même asymétrique justifie une interrogation. Dans un tel cas, un diagnostic de maladie de Parkinson ne peut être confirmé, mais il peut fort bien être suspecté avec la présence d'un tremblement plutôt lent, avec un mouvement de pronation-supination, plutôt qu'en flexion extension, disparaissant à l'action mais pouvant toutefois réapparaître lors du maintien d'une posture après une période de latence. Le tremblement essentiel, quant à lui, sera présent d'emblée lors d'un positionnement postural sans période de latence et, le plus souvent, absent en position de repos.

La rigidité, bien qu'en apparence simple comme manifestation, doit être associée à un phénomène de roue dentée et ne pas correspondre au phénomène du « canif », lequel témoignera plutôt d'une

atteinte corticospinale qu'extrapyramidale (sous-corticospinale). Il ne faudra toutefois pas s'étonner de voir apparaître en cours d'évolution de la maladie de Parkinson un autre type de rigidité dite « paratonique ». Cette rigidité paratonique est d'allure « oppositionniste » par son augmentation en fonction de la vélocité appliquée au mouvement passif ou du changement de direction. Ce type de rigidité, qui ne dépend pas en première intention d'une déficiente en dopamine, peut se retrouver en l'absence de rigidité de repos contrôlée d'une façon caractéristique par les suppléments dopaminergiques.

La micrographie réalise le prototype du complexe akinésie-bradykinésie avec lenteur d'initiation du mouvement et difficulté de le maintenir avec la même amplitude ou la même vitesse. Ce phénomène est retrouvé avec tout mouvement alternatif exécuté sur commande tels les mouvements de tapotements des doigts ou des pieds où la lenteur d'initiation sera évidente avec une exécution ralentie s'associant nécessairement à une atténuation de l'amplitude du mouvement jusqu'à son extinction, contrairement au ralentissement observé en présence d'atteinte corticospinale ou même cérébelleuse.

Avec l'évolution de la maladie apparaîtront d'autres symptômes tels l'instabilité posturale, l'hypophonie et, en autres, la dysphagie avec sa salivation spontanée. Ces symptômes ne représentent pas l'expression directe d'une déficience en dopamine, mais probablement l'expression d'une dégénérescence transneurone aux dépens de circuits neuronaux non dopaminergiques. L'apparition précoce de tels symptômes dans un contexte de syndrome parkinsonien évoquent la possibilité d'un syndrome autre que la maladie de Parkinson idiopathique

### LES PHÉNOMÈNES DOULOUREUX EN MALADIE DE PARKINSON

La douleur associée à la maladie de Parkinson peut se retrouver d'une façon précoce soit distribuée d'une façon locorégionale ou systémique. Elle peut en effet parfois donner le change pour des maladies d'origine musculo-squelettique ou rhumatismale telles une capsulite de l'épaule chez un malade présentant les premiers symptômes d'une rigidité latéralisée ou soit de Polymyalgia Rheumatica chez un malade présentant une rigidité plus généralisée. Il n'est pas rare d'observer de tels malades chez qui le diagnostic de maladie de Parkinson à présentation akinéto-rigide aura été retardé par l'apparence rhumatologique. La douleur dans de telles conditions s'expliquerait vraisemblablement par une augmentation du tonus

musculaire de base responsable alors d'un découplage entre la demande en énergie au niveau du muscle et l'énergie disponible, déplaçant dès lors le processus vers l'anaérobie avec par ses sous-produits activation des terminaisons nerveuses libres au sein des masses musculaires.

La douleur, dans le contexte de la maladie de Parkinson, peut aussi apparaître plus tardivement dans un contexte de fluctuations motrices soit par blocage de fin de dose avec ou sans dystonie, ou soit en association avec une activité dyskinétiques très manifeste.

### LES AUTRES MANIFESTATIONS DE LA MALADIE DE PARKINSON

D'une façon très éloquente, la maladie de Parkinson s'exprime par ses aspects moteurs, elle s'exprime aussi parfois d'une façon moins « évi-

*« Avec l'évolution de la maladie apparaîtront d'autres symptômes tels l'instabilité posturale, l'hypophonie et, en autres, la dysphagie avec sa salivation spontanée. »*



confiance  
stratégie  
performance

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

OPTIMUM GESTION DE PLACEMENTS INC.

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

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

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



**« Malgré toutes les avancées des dernières décennies, il n'en demeure pas moins que le traitement de la maladie de Parkinson demeure strictement symptomatique sans possibilité à ce stade d'en freiner l'évolution. Il faut toutefois retenir que le pronostic de la maladie de Parkinson demeure très variable lorsque considéré individuellement, avec tendance à une évolution plus rapide chez le plus jeune, et plus lente chez le sujet plus âgé. »**

dente » par une série de manifestations non motrices qui témoignent de l'aspect multi-systémique de l'atteinte cérébrale associée à cette condition.

Les symptômes anxio-dépressifs se retrouvent chez 10 à 45 % des Parkinsoniens en cours d'évolution. Ils peuvent parfois précéder l'apparition de la phase motrice de la maladie. Certains les ont qualifiés de quatrième symptôme classique de la maladie. Ces manifestations seraient plus évidentes chez les patients porteurs de la mutation Park 2.

L'hallucinoïse en cours d'évolution s'observe chez un bon nombre de patients (40 %). La plupart du temps elle est bénigne, sans élément paranoïde associé et, bien souvent, elle embête beaucoup plus l'entourage que le patient lui-même. Elle est secondaire à l'effet mixte du processus dégénératif mésolimbique dopaminergique associé à une hypersensibilité de dénervation amplifiée par l'utilisation d'agents dopaminergiques. Son traitement est indiqué en présence d'éléments paranoïdes importants lorsqu'elle devient nettement une source de souffrance pour le patient. L'hallucinoïse est bien souvent le premier symptôme d'appel de troubles cognitifs progressifs qui se retrouvent éventuellement chez 40 % des malades parkinsoniens.

Une multitude de symptômes non moteurs peut aussi se retrouver en maladie de Parkinson. La fatigue est présente d'une façon quasi universelle, sa pathogenèse est vraisemblablement multifactorielle et probablement en prédominance reliée à une dysfonction autonome (en outre l'hypotension orthostatique) et de son pendant central l'hypothalamus. Cette dernière zone aurait vraisemblablement aussi un rôle à jouer dans l'explication des troubles du sommeil associés au Parkinson avec inversion du cycle éveil-sommeil, perturbation de

l'activité REM et incidence accrue du syndrome des jambes sans repos. Un intérêt particulier s'est développé récemment quant à l'anosmie retrouvée précocement en maladie de Parkinson et pouvant comporter une valeur prédictive positive quant à un diagnostic ultérieur. Ces données doivent être interprétées prudemment étant donné la multitude des causes d'anosmie isolée.

## L'HISTOIRE NATURELLE ET LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE PARKINSON

Une cohorte de 672 patients suivie sur une période de 15 ans avant l'apparition de la dopathérapie a permis de préciser plus en détail l'histoire naturelle de la maladie (Hoehn et Yahr) avec un âge moyen de début de la maladie à 55 ans et une durée moyenne de neuf ans avant l'atteinte du dernier stade évolutif défini par une dépendance totale vis-à-vis de la marche sans aide.

Il est clair que l'introduction de la dopathérapie a largement contribué à atténuer les symptômes des premières années de cette évolution naturelle en offrant au patient une période asymptotique transitoire (« la lune de miel ») avant que ne réapparaissent les symptômes. D'un point de vue fonctionnel, la perte de la fonction réservoir de la dopamine au niveau central et la dépendance progressive exclusive au contenu digestif en L-dopa contribueraient à l'apparition des difficultés thérapeutiques mettant ainsi fin à cette « lune de miel ».



Cependant, le traitement précoce utilisant la L-dopa selon un mode d'administration pulsatif pourrait contribuer à l'apparition de fluctuations motrices et de dyskinésies, d'où l'indication possible d'utiliser chez les jeunes patients paucisymptomatiques un agoniste dopaminergique où de tels effets seraient retardés. Cette stratégie thérapeutique n'offre cependant qu'un contrôle très incomplet de la symptomatologie chez des individus habituellement très actifs, tout en étant associé à un contingent non négligeable d'effets secondaires (sommolence diurne, comportements compulsifs, œdèmes). L'amélioration de la qualité de vie observée sous dopathérapie dépasse largement celle qui est habituellement associée à l'utilisation des agonistes.

Le retour à un protocole de dopathérapie initiale en présence de deux inhibiteurs de sa dégradation pourrait théoriquement offrir un traitement non pulsatif en offrant au patient un traitement symptomatique optimal tout en minimisant les complications motrices possibles. Une étude pré-clinique tend à démontrer cette hypothèse. Une étude clinique récente la confirme.

Autant le traitement initial semble simple, centré autour de la dopathérapie, autant le traitement à long terme avec l'apparition possible de complications motrices, de problèmes neuropsychiatriques et de dysfonction autonome devient de plus en plus complexe, nécessitant bien souvent le recours à une polypharmacie.

Plusieurs molécules ont été étudiées en vue d'évaluer leur effet neuroprotecteur possible, les études cliniques n'ont cependant pu contribuer à prouver un effet cliniquement significatif des diverses substances évaluées. Des études utilisant la technologie d'imagerie par TEP ont démontré avec l'utilisation des agonistes dopaminergiques un ralentissement de la perte neuronale; il n'est pas certain cependant que cet effet représente un effet neuroprotecteur ou simplement un mécanisme de compensation pharmacologique.

En terminant, je ne peux passer sous silence l'approche par stimulation des noyaux sous-thalamiques, approche bien validée qui contribue largement chez certains jeunes patients répondant à la L-dopa à améliorer pour un temps leur pronostic fonctionnel en minimisant les fluctuations motrices et la dopathérapie.

Malgré toutes les avancées des dernières décennies, il n'en demeure pas moins que le traite-

ment de la maladie de Parkinson demeure strictement symptomatique sans possibilité à ce stade d'en freiner l'évolution. Il faut toutefois retenir que le pronostic de la maladie de Parkinson demeure très variable lorsque considéré individuellement, avec tendance à une évolution plus rapide chez le plus jeune, et plus lente chez le sujet plus âgé. ■

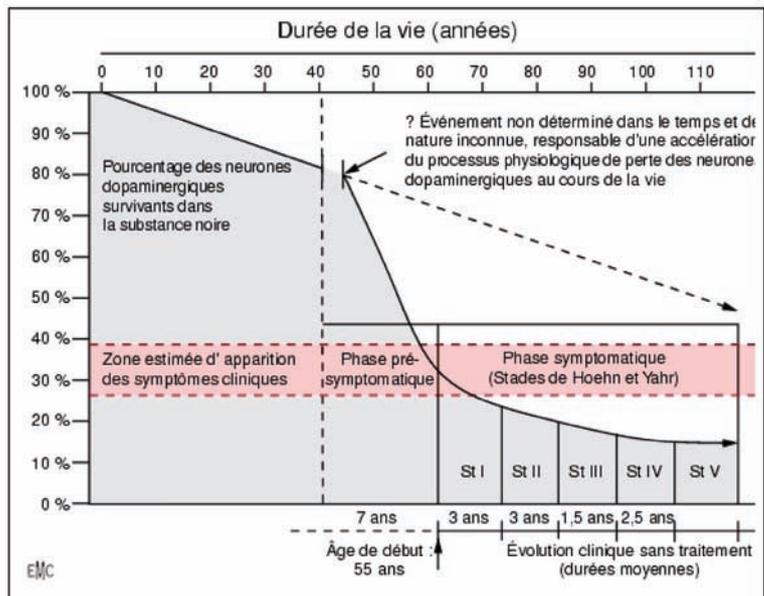
### SYMPTÔMES DE LA MALADIE DE PARKINSON

	MOTEURS	NON MOTEURS
<b>PRÉCOCES</b>	Tremblement Rigidité Akinésie	Dépression Anosmie Syndrome des jambes sans repos Douleurs musculo-squelettiques
<b>TARDIFS</b>	Instabilité posturale Trouble de la démarche Dysphonie, dysphagie	Fatigue Troubles du sommeil Dysautonomie Troubles cognitifs

### SYMPTÔMES PARKINSONIENS SUGGÉRANT UN DIAGNOSTIC AUTRE QUE LA MALADIE DE PARKINSON

- Instabilité posturale précoce
- Hallucinoze et troubles cognitifs précoces
- Paralysie de la verticalité du regard surtout vers le bas
- Dysautonomie symptomatique précoce

### ÉVOLUTION NATURELLE DE LA MALADIE DE PARKINSON



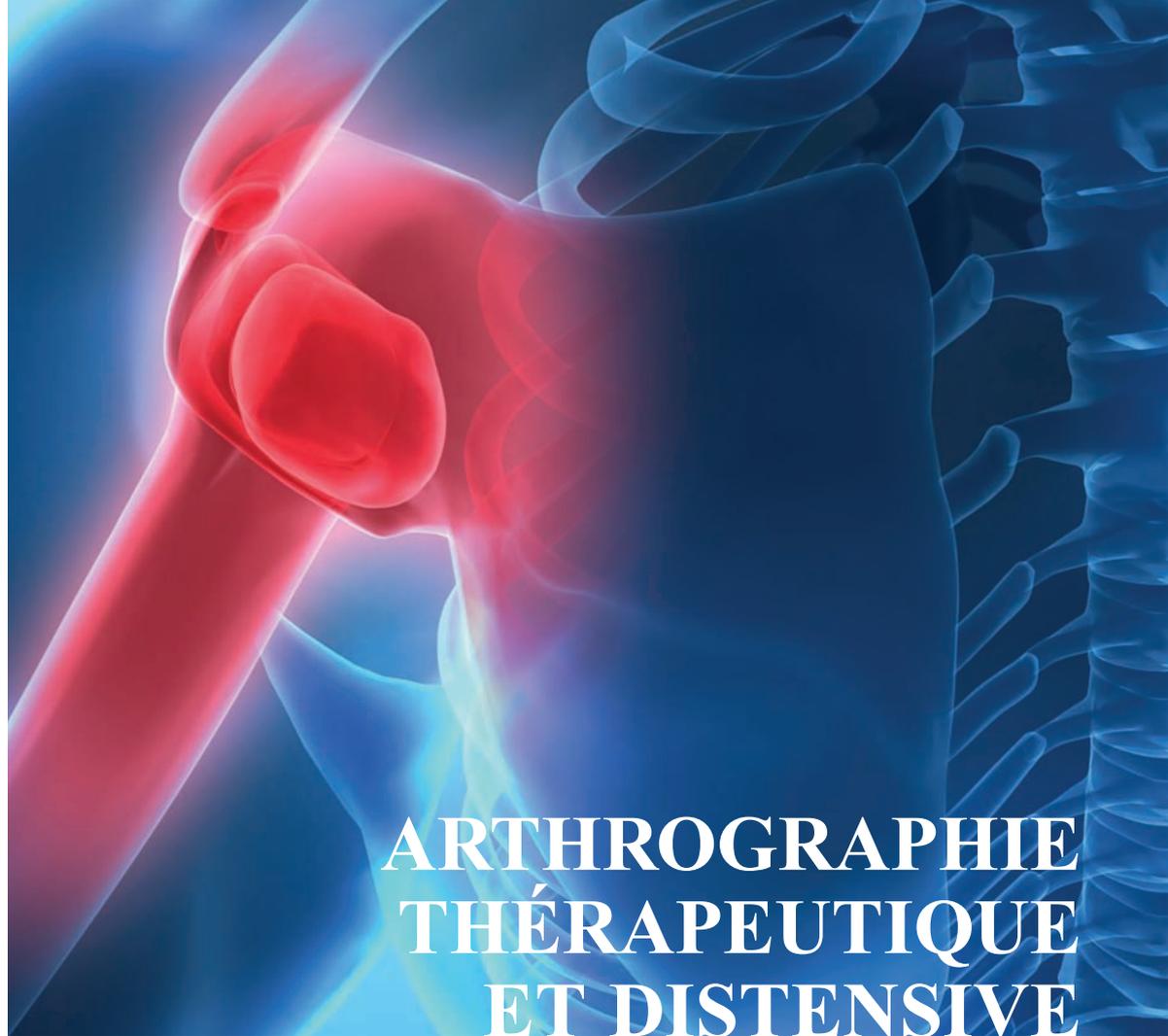
Viallet F, Gayraud D, Bonnefoi-Kyriacou B, et al. Aspects cliniques et thérapeutiques de la maladie de Parkinson. EMC, Elsevier, Paris, Neurologie 17-060-A-50, 26p.



**Marie Lucie Doyon  
M.D.**

*Imagerie Médicale  
Westmount Square  
Centre de Radiologie  
West Island*

*Imagerie Médicale  
West Island  
Physimed imagerie  
médicale*



# ARTHROGRAPHIE THÉRAPEUTIQUE ET DISTENSIVE

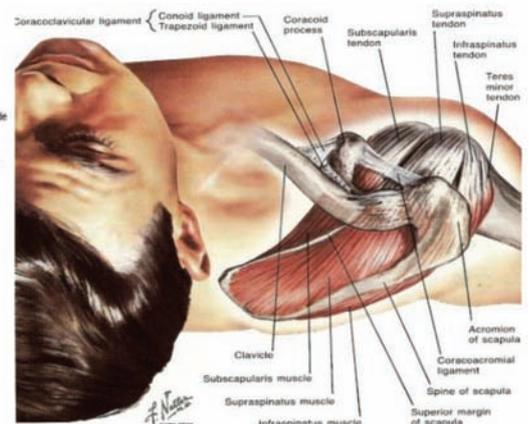
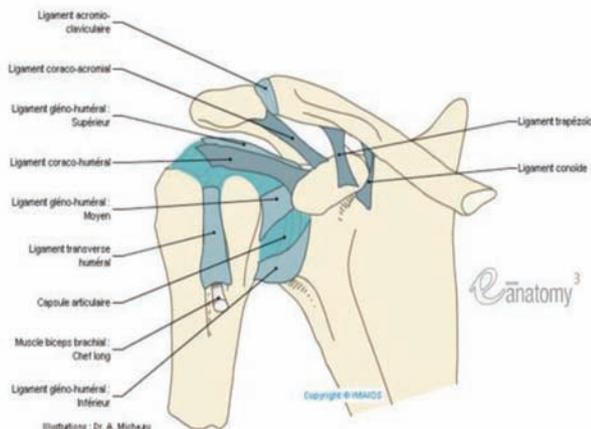
## DANS LE TRAITEMENT DE LA CAPSULITE DE L'ÉPAULE ET DE L'ARTHROSE DE LA HANCHE

Les pathologies de l'épaule sont très fréquentes dans la population en général. La capsulite de l'épaule est particulièrement invalidante. Au département de radiologie et dans plusieurs cliniques, nous pouvons proposer au patient une approche radio guidée précise pour une infiltration de cortisone intra-articulaire jumelée ou non à une distension de la capsule.

### Voici un bref rappel anatomique :

L'articulation gléno-humérale est une articulation synoviale renforcée par un anneau fibro-cartilagineux, le bourrelet glénoïdien. La capsule articulaire est renforcée en avant par trois ligaments, les ligaments gléno-huméraux : supérieur, moyen et inférieur.

L'essentiel de la stabilité de l'articulation est assurée par les muscles de la coiffe des rotateurs qui sont : le sous-scapulaire en avant, qui s'insère sur la petite



tubérosité, le sus-épineux, le sous-épineux et le petit rond en arrière qui s'insèrent sur la grosse tubérosité. La coiffe des rotateurs est intimement liée à la capsule articulaire.

Au-dessus de la coiffe des rotateurs se trouve la bourse sous-acromiale ainsi que l'arche formé par le ligament coracoacromial.

## LA CAPSULITE RÉTRACTILE

Aussi connue sous le nom de « *Frozen Shoulder* », la capsulite est d'étiologie imprécise et se caractérise par la douleur et la contracture. La plupart du temps elle est idiopathique. La perte de motricité serait causée par un syndrome douloureux neurologique autonome combiné à des contractures causées par un processus actif qui ressemble à une fibromatose.

Elle atteint 2 % de la population au-delà de 40 ans. Elle peut être associée à un traumatisme tel qu'une tendinite, une rupture de la coiffe ou une fracture, un trauma du plexus brachial ou de la moelle cervicale, une chirurgie de l'épaule, un accident vasculaire cérébral, le diabète (40 % de risque à vie pour chez le diabétique de type 1) ou la maladie de Parkinson. Il y a une forte association avec l'hyperthyroïdie et l'hypertriglycéridémie. Les femmes sont légèrement plus atteintes avec un ratio de 1.4 : 1 et elles le sont plus jeunes, en moyenne 52 ans pour les femmes et 55 ans pour les hommes.



CAPSULE NORMALE



CAPSULITE

La capsule articulaire s'épaissit, devient moins extensible et plus adhérente à la tête humérale. Les deux épaules peuvent être atteintes simultanément ou successivement chez jusqu'à 16 % des patients, surtout les patients diabétiques. Radiologiquement, on démontre une capsule qui se rétracte avec perte des récessi tel que le récessus axillaire, le sous-scapulaire et la gaine du tendon long biceps.

## PRÉSENTATION CLINIQUE

Cliniquement, la capsulite se présente en trois phases distinctes :

1) *La phase douloureuse (2-9 mois)*. Le patient décrit une raideur et une douleur pire la nuit à début insidieux sans facteur précipitant. La douleur n'est pas reliée à l'activité physique. Durant cette phase, les mouvements seront restreints seulement lors de l'amplitude maximale et le diagnostic différentiel peut être diffi-

cile. Par la suite, la douleur progresse et devient constante au repos. Elle peut être exacerbée par un stress psychologique, un mouvement répétitif, une vibration, un changement de température ou n'importe quel mouvement.

- 2) *La phase d'épaule gelée ou adhérente (3-12 mois)*. La douleur est moins importante mais il y a raideur ++++. Il y a une limitation progressive du mouvement dans toutes les directions. Les activités de la vie quotidienne peuvent être très affectées. Le diagnostic est plus facile à cette phase.
- 3) *La phase de récupération lente (12-24 mois) et souvent incomplète*. La douleur diminue progressivement et la mobilité s'améliore. Environ 40 % des patients conservent une légère limitation des mouvements et 10 % ont une limitation fonctionnelle à long terme.

À l'examen physique, la capsulite se caractérise par une limitation de la motricité active et passive de l'articulation gléno-humérale proportionnellement plus marquée en rotation externe qu'en rotation interne ou abduction. Les mouvements difficiles sont : se peigner les cheveux, atteindre la ceinture de sécurité (rotation externe, abduction), attacher le soutien-gorge ou mettre la main dans la poche du pantalon (rotation interne et extension).

## INVESTIGATION ET TRAITEMENT

En raison d'une forte association avec l'hyperthyroïdie, l'hypertriglycéridémie et le diabète, les études de laboratoire importantes à obtenir sont : la TSH, les triglycérides sériques et le glucose à jeun, en particulier chez un patient de moins de 45 ans ou avec une atteinte bilatérale.

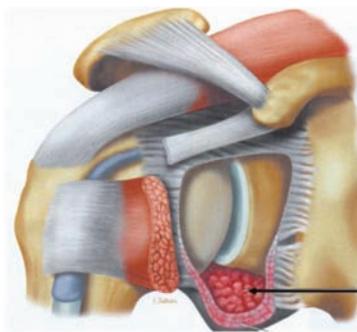
En général les études radiologiques ne sont pas nécessaires au diagnostic mais peuvent servir à éliminer une autre pathologie. Chaque patient devrait au moins subir une radiographie simple pour déterminer la présence ou non de calcifications au niveau de la bourse sous-acromiale ou des tendons de la coiffe des rotateurs ainsi que pour éliminer une lésion osseuse tel qu'une lésion métastatique.

En cas de symptomatologie infectieuse ou chez un patient immunosupprimé ou connu pour abus de drogues intraveineuses, une scintigraphie au Gallium pourrait être pertinente pour éliminer une arthrite septique.

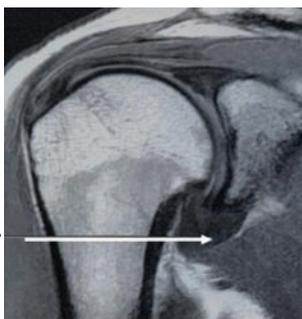
L'échographie peut s'avérer utile pour visualiser les tendons et la bourse sous acromiale. On peut parfois identifier au Doppler une vascularisation augmentée de l'intervalle de la coiffe et un épaissement du ligament coracohuméral. Les mêmes anomalies vont aussi pouvoir être visualisées à l'IRM et à l'arthro IRM.

**« Les pathologies de l'épaule sont très fréquentes dans la population en général. La capsulite de l'épaule est particulièrement invalidante. Au département de radiologie et dans plusieurs cliniques, nous pouvons proposer au patient une approche radio guidée précise pour une infiltration intra-articulaire jumelée ou non à une distension de la capsule. »**

**« À l'examen physique, la capsulite se caractérise par une limitation de la motricité active et passive de l'articulation gléno-humérale proportionnellement plus marquée en rotation externe qu'en rotation interne ou abduction. »**



**ÉPAISSISSEMENT  
DE LA CAPSULE  
ET SYNOVITE**



**« La capsulite rétractile est une pathologie dont l'étiologie est imprécise qui présente une composante de douleur et de fibrose et qui a la caractéristique de toucher la motricité active et passive de l'articulation gléno-humérale. »**

L'arthrographie ou injection intra-articulaire d'un colorant radio-opaque n'a pas d'utilité dans le diagnostic selon différents auteurs, ni pour prédire l'évolution de la maladie. Cependant, plusieurs études confirment l'utilité d'une injection de stéroïde intra-articulaire combinée ou non au colorant pour le traitement.

En effet, il paraît logique qu'une injection intra-articulaire d'une petite dose de stéroïde combinée à un anesthésique local puisse apporter un soulagement de la douleur. Cependant, pour obtenir de bons résultats, encore faut-il ne pas rater la cible qui est ici l'espace gléno-huméral.

L'étude d'Eustace et collègues a démontré que jusqu'à 58 % des injections gléno-humérales faites par des médecins spécialistes experts en utilisant un repérage anatomique seul, sans guidage radiologique, ne seraient en fait pas intra-articulaires et, de ce fait, non efficaces. En fait, cette étude suggère qu'on devrait s'abstenir de procéder à de telles injections sans guidage radiologique, et ceci s'applique plus particulièrement aux médecins qui ont une expérience insuffisante dans ce domaine.

La littérature récente nous confirme que l'injection intra-articulaire de stéroïdes, ou l'arthrographie distensive qui combine l'injection de stéroïdes avec un colorant iodé ou du salin peuvent améliorer de façon significative la symptomatologie à court terme. À long terme, cette technique serait supérieure à la physiothérapie seule.

L'étude de Carette *et al* a également confirmé que l'injection de stéroïdes intra-articulaire faite sous fluoroscopie associée à un programme d'exercices à la maison améliore la fonction et l'amplitude des mouvements de façon efficace, mais que le fait d'ajouter un programme de physiothérapie supervisée donne des résultats plus rapides.

Une des techniques que nous proposons est d'effectuer une arthrographie distensive, c'est-à-dire que nous injectons un mélange de Bupivacaine (Marcaïne 0,5 %) avec 1cc de stéroïde (Depomedrol ou Betaject) suivi d'une distension de la capsule avec un contraste iodé ou du salin en cas d'allergie à l'iode. Deux ou trois injections à 4-6 semaines d'intervalle peuvent être nécessaires. Cette procédure est efficace au premier stade de la capsulite et également au deuxième stade, lorsque le patient atteint un plateau dans son évolution, malgré une bonne participation à ses traitements de physiothérapie.

Enfin, certains auteurs considèrent que la capsulite est une pathologie complexe qui implique également des structures extra-articulaires telles que l'espace sous-acromial. Ceci supporterait l'injection de corticostéroïde dans la bourse sous-acromiale. Cette technique se fait habituellement sous échographie. Une diminution significative de la douleur à court terme a été observée un peu plus souvent lorsque l'on combine de la lidocaïne avec un stéroïde. Cette avenue pourrait donc être envisagée chez le patient qui n'a pas eu d'amélioration suffisante avec l'arthrographie distensive.

D'autres options de traitements incluent la manipulation de la capsule sous anesthésie et, enfin, l'option chirurgicale.

### EN RÉSUMÉ

La capsulite rétractile est une pathologie dont l'étiologie est imprécise qui présente une composante de douleur et de fibrose et qui a la caractéristique de toucher la motricité active et passive de l'articulation gléno-humérale.

Il est important d'éliminer un diabète, une hypertriglycéridémie ou une hyperthyroïdie chez le sujet jeune ou lors d'une atteinte bilatérale.

Il y a trois phases distinctes :

- La phase douloureuse où la douleur d'abord nocturne et insidieuse devient constante. L'amplitude des mouvements n'est pas encore atteinte de façon caractéristique et le diagnostic peut être difficile. Le traitement qui peut d'abord consister en anti-inflammatoires non stéroïdiens sera vite inefficace. On devra considérer une infiltration de cortisone intra-articulaire avec arthrographie distensive et physiothérapie selon tolérance.
- La phase adhésive ou la raideur en rotation externe, en particulier, devient plus importante que la douleur. Le diagnostic est plus facile. Le traitement par arthrographie distensive et physiothérapie plus intensive avec des étirements est encore indiqué.
- La phase de récupération où la douleur diminue progressivement spontanément et où la mobilité s'améliore sur une période assez longue avec possibilité de limitation fonctionnelle résiduelle dans 10 % à 30 % des cas. ■

*J'aimerais remercier le D<sup>r</sup> Christine Pham pour sa collaboration.*





# CR&WI

**Centre de radiologie  
West Island  
Radiology Centre**

**514.697.9940**

— Stationnement gratuit —

175, ch. Stillview Bureau 350, Pointe-Claire, Québec H9R 4S3  
Téloc.: 514.697.3711

**Centre de radiologie  
Vaudreuil-Dorion**

**450.455.9301** poste 244

600, boul. Harwood Vaudreuil-Dorion, Québec J7V 6A3  
Téloc.: 514.457.9739



**CLINIQUE IMAGERIE MÉDICALE  
WESTMOUNT SQUARE  
MEDICAL IMAGING CLINIC**

**514.939.9764**

1, Westmount Square, bur. C.210, Westmount, Québec H3Z 2P9



**IMAGERIE MÉDICALE  
WEST ISLAND  
MEDICAL IMAGING**

**514.697.8855** Stationnement gratuit

175, ch. Stillview, bureau 128, Pointe-Claire, Québec H9R 4S3  
Téloc.: 514.697.8854

Une équipe de radiologues et de professionnels  
de la santé hautement qualifiés  
Des équipements de diagnostics rapides,  
fiabes et précis.

CLINIQUE PRIVÉE EN IRM

**IRM**  
Imagerie  
par Résonance Magnétique



**Radiologistes affiliés  
au Centre universitaire  
de santé McGill (CUSM)**

- Environnement complètement numérisé
- Radiologie numérisée
- Mammographie (diagnostique et dépistage PQDCS)
- Ostéodensitométrie (densité des os, ostéoporose...)
- Fluoroscopie (examens barytés)
- Échographie
- Arthrographie
- CT-Scan (Tomodensitométrie)

**Des services accessibles & de qualité**

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

L'excellence de l'image en matière  
de diagnostic

Un service personnalisé, efficace,  
courtois, accessible & rapide

- Environnement complètement numérisé
- Dotée d'un appareil d'imagerie de 1.5 Tesla
- Rendez-vous dans les 7 jours
- Rapport faxé à votre médecin rapidement
- Les demandes de CSST & SAAQ sont acceptées

Courriel : [irm@radwestisland.ca](mailto:irm@radwestisland.ca)

**Notre mission : toujours mieux vous servir !**



**Serge Tohmé**  
**M.D.,FRCS ( c )**  
Chef du département  
de chirurgie  
Centre hospitalier de Verdun

# L'ORTHOPÉDIE RECONSTRUCTIVE DU 21<sup>e</sup> SIÈCLE : PRATIQUES ET INNOVATION

L'ORTHOPÉDIE N'EST PLUS UNE FINALITÉ EN SOI, MAIS UN TRAITEMENT CRESCENDO ACCOMPAGNANT L'ÉVOLUTION DE LA MALADIE ARTHROSIQUE.



L'arthrose est la cause la plus fréquente d'incapacité à long terme pour les patients au delà de 65 ans et atteint plus de femmes que d'hommes.

Elle cause des déformations chroniques, instabilité des articulations, diminution de la qualité de vie, diminution de la mobilité, elle a un impact économique négatif majeur et elle est généralement évolutive.

Les traitements vont de l'observation, exercices, diète, médication, infiltration cortisonnée, viscosuppléance, agents chondroprotecteurs, orthèse, à la chirurgie, scopie ou ostéotomie, puis à la chirurgie reconstructive.

## LA PROTHÈSE

La prothèse en tant que telle n'est plus seulement la prothèse totale du genou ou de la hanche qu'on essaie coûte que coûte de retarder le plus possible jusqu'après l'âge de 65 ans.

Quoique le principe de base de retarder la chirurgie prothétique le plus possible et d'éviter de la pratiquer chez les jeunes est **toujours valable**.

L'évolution de la technologie associée à l'information et l'éducation de la société ainsi que la demande accrue du patient schématisé (internet) font en sorte qu'on est de plus en plus amené à les opérer plus jeunes, plus sélectivement et avec succès surtout que la technologie et l'industrie ont suivi le pas.

Figure 1



COXARTHROSE

### SIGNES RADIOLOGIQUES :

- Perte du cartilage articulaire - pincement
- Sclérose sous-chondrale
- Kystes sous-chondriaux
- Ostéophytes

Figure 2



GONARTHROSE  
TRICOMPARTIMENTALE

### SIGNES CLINIQUES :

- Douleur
- Restriction des amplitudes articulaires
- Crepitus
- Effusion
- Déformation

## LA HANCHE

Les nouvelles techniques d'imagerie, les nouveaux concepts d'accrochage fémoro-acétabulaire ont permis d'un côté de mieux diagnostiquer ces pathologies et de les traiter ainsi que leurs complications plus précocément.

Après l'échec du traitement conservateur et après l'arthroscopie de la hanche et les chirurgies reliées et une fois l'arthrose établie (incluant d'autres pathologies comme la nécrose avasculaire), le traitement chirurgical prothétique s'impose.

Un des principes que régit le traitement chirurgical prothétique, surtout chez les jeunes qui vont en avoir d'autres plus l'expectative de vie augmente, est la préservation du stock osseux (*bone stock*), la facilité de la révision ultérieure (diaphyse fémorale vierge) et le couple de friction avec le moins de débris possible.

L'arsenal prothétique qui s'offre à nous commence par :

- le **resurfaçage** : là où la tête fémorale est assez complète pour supporter le « recapage » (**figures 3, 4, 5**)



Figure 3



Figure 4



Figure 5

- par la suite, si cette dernière est détruite au delà de 30 %, on se rabat au « **Mid head resection** » (**figures 6, 7, 8**)



Figure 6



Figure 7



Figure 8

- par la suite **prothèse naïve** (**figure 9**) et
- enfin, prothèse totale avec **grosse tête métal-métal** (**figure 10**) qui permet comme le resurfaçage une meilleure biomécanique, une diminution des chances de luxation et une diminution des débris.
- ajoutées à ceci les nouvelles **céramiques** (**figure 11**) qui reprennent du galon et se substituent aux métal-métal quand les ions métalliques sont remis en cause.



Figure 9



Figure 10



Figure 11

*« Les nouvelles techniques d'imagerie, les nouveaux concepts d'accrochage fémoro-acétabulaire ont permis d'un côté de mieux diagnostiquer ces pathologies et de les traiter ainsi que leurs complications plus précocément. »*

## MÉDI CENTRE LASALLE



- 8 minutes de Montréal (pratique en mode GMF (Clinique Réseau))
- Recherche Omni Praticien(ne)
- Pour sans rendez-vous
- Bureau de location (avec et sans secrétaire)
- Bureau à louer temps plein ou partiel
- Pour Omni ou spécialiste

### SERVICE AU MÉDI CENTRE

- Radiologie général/spécialisé
- Ecographie general/specialisé
  - Mammographie
  - Ostéodensetométrie
- IRM-résonnance magnétique
  - Laboratoire médicale
  - Soutien de spécialistes
- Radiologie relire au sans rendez-vous
- Pharmacie (clinique santé sur place)

### CONTACTER:

514 895-3282 ou 514 364-1114  
www.gmelatti@qc.aibn.com



## LE GENOU

Là encore, les nouvelles techniques d'imagerie associées à la demande de plus en plus précoce pour une solution chirurgicale chez les plus jeunes ont vu une révolution dans le domaine de la prothèse du genou.

Là encore, ce n'est plus une finalité après 65 ans, mais un processus accompagnant l'évolution de la pathologie et ses différentes étapes après l'échec du traitement médical et chirurgical dit conservateur.

- Prothèse **fémoro-patellaire** (**figure 15**) pour arthrose patello-fémorale isolée



Figure 15

- Prothèse **UNI** (**figures 16, 17, 18**) pour arthrose unicompartmentale (**figure 19**).



Figure 16



Figure 17



Figure 18



Figure 19

Donc, le traitement prothétique commence tôt, suit l'évolution de la maladie arthrosique et est adapté à chacune de ses phases et n'est plus voué à la toute fin, période pendant laquelle le patient continue à souffrir jusqu'à 65 ans (**figures 12, 13, 14**).

*« Ce n'est plus nécessaire que le patient soit dans une arthrose sévère déformante, débilitante et qu'il soit âgé avant de le référer en orthopédie. »*



Figure 12



Figure 13



Figure 14



- Prothèse **DEUCE** (figure 20) pour arthrose bicompartimentale interne et fémoropatellaire.



Figure 20

- Prothèse totale genou **tricompartimentale** (figure 21).



Figure 21

Donc, ce n'est plus nécessaire que le patient soit dans une arthrose sévère déformante, débilite et qu'il soit âgé avant de le référer en orthopédie.

L'orthopédiste doit accompagner le processus de traitement du patient arthrosique après l'échec du traitement conservateur médical même chez les patients jeunes, même dans l'arthrose légère ou

modérée, localisée ou unicompartmentale, car les buts du remplacement prothétique, quel qu'il soit pour le patient et le chirurgien, sont

- d'éviter les complications;
- d'enlever la douleur;
- de restaurer la fonction;
- d'avoir une survie à long terme sans révision > 20 ans;
- de préserver le stock osseux chez les jeunes pour révisions futures.



**CLINIQUE RADIOLOGIQUE ST-LOUIS INC.**

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

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

**LISTE DES EXAMENS DISPONIBLES**

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



**Dr Michel L. Lebel,**  
**Neurologue, FRCP (C)**  
*Professeur agrégé  
 d'enseignement clinique  
 Faculté de Médecine de  
 l'Université de Sherbrooke*

*« La migraine typique ne nécessite pas de bilan, sauf si la réassurance du patient semble devoir passer par là. Par contre, les migraines atypiques ne répondant pas aux critères apparaissant subitement, ou dont le profil change rapidement, peuvent nécessiter une investigation. »*

# LA MIGRAINE : MIEUX DIAGNOSTIQUER POUR MIEUX TRAITER

**L**e diagnostic clinique de la migraine demeure la pierre angulaire du succès thérapeutique. Ce diagnostic est important car cette condition peut être fort invalidante et pourtant, il est accessible au traitement. Une étude canadienne et une étude américaine ont démontré qu'on peut en arriver à une forte suspicion du diagnostic de migraine en utilisant trois questions à haute valeur prédictive (**tableau 1**). On peut renforcer le diagnostic en utilisant les critères de l'IHS (*The International Headache Society*) ou dans le cadre de projets de recherche. (**tableaux 2 et 3**). Certains éléments accessoires seront utiles pour soutenir une décision thérapeutique lorsque les critères IHS ne sont pas atteints (**tableau 4**).



**TABEAU 1**

Trois questions à haute valeur prédictive pour une forte suspicion de migraine	
Étude canadienne :	Céphalée unilatérale Céphalée pulsative Céphalée invalidante
Étude américaine :	Céphalée invalidante Céphalée avec photophobie Céphalée avec nausées

**TABEAU 2**

Critères diagnostiques IHS de la « migraine sans aura »	
<b>A)</b>	Au moins cinq crises répondant aux critères B à D.
<b>B)</b>	Crises durant de 4 à 72 heures (en l'absence de traitement ou en cas d'échec du traitement).
<b>C)</b>	La céphalée présente au moins deux des caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>- unilatérale</li> <li>- caractère pulsatile de la douleur</li> <li>- intensité modérée à sévère</li> <li>- aggravation par les activités physiques de routine (marche, escaliers etc.).</li> </ul>
<b>D)</b>	Pendant la céphalée, présence d'au moins un des signes suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>- nausées et/ou vomissements</li> <li>- photophobie et phonophobie</li> </ul>
<b>E)</b>	Symptômes ne pouvant être attribués à une autre affection.

**TABEAU 3**

Critères diagnostiques IHS de la « migraine avec aura typique »	
<b>A)</b>	Au moins deux crises répondant aux critères B à D.
<b>B)</b>	Aura correspondant à au moins une des descriptions suivantes, mais sans déficit moteur : <ul style="list-style-type: none"> <li>- symptômes visuels positifs totalement réversibles (lumières, points ou lignes clignotants) et/ou négatifs (scotomes)</li> <li>- symptômes sensitifs positifs totalement réversibles (picotements, piqures) et/ou négatifs (engourdissement),</li> <li>- troubles de l'élocution totalement réversibles.</li> </ul>
<b>C)</b>	Au moins deux des caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>- symptômes visuels homonymes et/ou symptômes sensitifs unilatéraux</li> <li>- au moins un symptôme de l'aura s'est développé progressivement en au moins cinq minutes et/ou différents symptômes de l'aura surviennent successivement en au moins cinq minutes</li> <li>- chaque symptôme persiste au moins cinq minutes et au plus 60 minutes.</li> </ul>
<b>D)</b>	La céphalée répond aux critères B à D de la migraine sans aura, débute pendant l'aura ou lui succède en moins de 60 minutes.
<b>E)</b>	Symptômes ne pouvant être attribués à une autre affection.

**TABLEAU 4**

**Éléments accessoires utiles lorsque les critères IHS ne sont pas atteints**

- A) Des déclencheurs typiquement migraineux :
- hormonaux : menstruations, contraceptifs
  - alimentaires : alcool, chocolat.
- B) Un début précoce dans l'enfance, ou à la puberté.
- C) Mal des transports.
- D) Une forte notion familiale de migraine.

La migraine typique ne nécessite pas de bilan, sauf si la réassurance du patient semble devoir passer par là. Par contre, les migraines atypiques ne répondant pas aux critères, apparaissant subitement, ou dont le profil change rapidement peuvent nécessiter une investigation.

Quelques conditions justifiant un bilan d'imagerie par tomographie axiale et/ou une consultation avec un spécialiste en neurologie sont regroupées au **tableau 5**. Ce bilan peut inclure une tomographie axiale, parfois avec angiographie, ou une IRM avec ou sans contraste, et parfois une ponction lombaire. Un bilan de thrombophilie peut être parfois nécessaire.

**TABLEAU 5**

**Quand doit-on considérer investiguer une « céphalée migraineuse » ?**

- A) Céphalée « migraineuse » de novo, surtout après 40 ans, avec certaines particularités :
- céphalée d'allure migraineuse mais déclenchée pour la première fois par un effort, la toux, un Valsalva ou l'activité sexuelle
  - caractère explosif
  - changement subit de profil
  - auras prolongées (surtout si plus de 24 heures), et/ou avec atteinte motrice
  - auras qui suivent la céphalée.
- B) Céphalée « migraineuse » avec certains symptômes ou signes associés :
- fièvre, frissons, convulsions, syncope, confusion, somnolence excessive
  - anomalies persistantes à l'examen : doute sur raideur nucale, signes latéralisés persistants (serment), hémianopsie qui dure plus d'une heure
  - une histoire d'auras migraineuses prolongées, surtout sans céphalée, d'événements vasculaires veineux ou artériels passés, avec ou sans histoire familiale, peut inciter à rechercher une thrombophilie héréditaire ou non (syndrome des antiphospholipides, vasculite, déficience en facteur V de Leiden).
- C) Inquiétude morbide du patient, impossible à rassurer sur la foi de la clinique sans examen complémentaire (tomographie axiale de la tête).

Le traitement de la migraine comporte plusieurs volets. Identifier et éviter les facteurs déclencheurs constituent les premiers pas pour le migraineux. Certains facteurs sont non modifiables, mais il demeure important pour le migraineux de les connaître car la migraine peut être beaucoup plus difficile à traiter lorsque ceux-ci sont présents (**tableau 6**).



*« Le traitement de la migraine comporte plusieurs volets. Identifier et éviter les facteurs déclencheurs constituent les premiers pas pour le migraineux. »*



« Le traitement pharmacologique de la migraine comporte deux volets : le traitement abortif des crises et le traitement prophylactique, souvent associé à des traitements non pharmacologiques complémentaires. »

« La prophylaxie antimigraineuse a pour but d'aider les migraineux qui ont des migraines fréquentes et/ou invalidantes malgré un traitement abortif adéquat. On espère avec cette médication réduire de 50 % de la fréquence ou de l'intensité des accès migraineux, faciliter la réponse au traitement abortif, diminuer le risque mineur d'AVC des migraines avec auras, minimiser, peut-être, les chances qu'une migraine épisodique se transforme en migraine chronique. »

TABLEAU 6

**Certains déclencheurs ou aggravants de la migraine**

- A) Alimentaires : vin, chocolat, arachides. Plusieurs autres.
- B) Habitudes de vie : stress, manque de sommeil, heure du lever, régularité des repas.
- C) Travail : stress postural pour le cou, postures non ergonomiques.
- D) Hormonaux : menstruations, ménopause, contraception, parfois grossesse.
- E) Hypersensibilité individuelle : lumières vives, parfums ou autres odeurs.
- F) Moins prévisibles : variation de pression atmosphérique, humidité, température.

Le traitement pharmacologique de la migraine comporte deux volets : le traitement abortif des crises (**tableau 7**) et le traitement prophylactique, souvent associé à des traitements non pharmacologiques complémentaires (**tableau 8**). Les Triptans constituent le traitement antimigraineux de première ligne pour la migraine invalidante. Un essai adéquat (trois crises) avec chaque Triptan doit être effectué avant d'affirmer un échec. Au moins 70 % des patients y trouveront un bénéfice significatif. La combinaison d'un Triptan avec un AINS (ibuprofène 400-600 mg) peut augmenter son efficacité. L'utilisation d'un antiémétique (métoclopramide 10 mg ou dompéridone 10 mg) avant un analgésique ou un Triptan est une pratique empirique qui aide les patients qui ont de fortes nausées ou une altération de la motilité gastrique au cours de l'accès migraineux.

La prophylaxie antimigraineuse a pour but d'aider les migraineux qui ont des migraines fréquentes et/ou invalidantes malgré un traitement abortif adéquat. On espère avec cette médication réduire de 50 % de la fréquence ou de l'intensité des accès migraineux, faciliter la réponse au traitement abortif, diminuer le risque mineur d'AVC des migraines avec auras, minimiser, peut-être, les chances qu'une migraine épisodique se transforme en migraine chronique, et tout ceci avec un minimum d'effets secondaires. En Amérique du Nord, on a tendance à favoriser un antidépresseur ou un bêta-bloqueur comme premier choix, alors qu'en Europe, on favorise les bêta-bloqueurs, l'acide valproïque, et le topiramate. La lamotrigine est un choix à privilégier dans les cas de migraines avec auras invalidantes. La prophylaxie doit être utilisée de façon judicieuse (**tableau 9**).



TABLEAU 7

**Les traitements abortifs de la migraine**

- A) Les analgésiques simples ou combinés :
  - Acétaminophène, AINS (2-3 Advil 200 mg)
  - Fiorinal ou Tecnal.
- B) Les antimigraineux spécifiques :
  - Ergotamine oral 1-2 mg
  - Dihydroergotamine (Migranal nasal ou DHE 1 mg injections).
- C) Les antimigraineux spécifiques sélectifs :
  - Les Triptans (1 co < 1 heure à répéter dans les 24 heures si récidive) :
    - Sumatriptan (Imitrex oral 25, 50 ou 100 mg), nasal 5 mg ou 20 mg, et en injection 3 ou 6 mg)
    - Naratriptan (Amerge 2,5 mg)
    - Zolmitriptan (Zomig oral rég. ou rapimelt 2,5 mg et nasal 5 mg)
    - Rizatriptan (Maxalt oral ou RPD 10 mg)
    - Almotriptan (Axert 6,75 et 12,5 mg)
    - Élétriptan (Relpax 20 et 40 mg)
    - Frovatriptan (Frova 2,5mg)
- D) Autres traitements
  - Tramadol (action courte et prolongée)
  - Métoclopramide (Maxeran, Réglan)
  - Dropéridol (Inapsin)
  - Prochlorperazine (Stémétil).

**TABLEAU 8****Traitement prophylactique de la migraine****A) Les antidépresseurs :**

- Amitriptyline (10-75 mg hs)
- Nortriptyline (10-75 mg hs)

**B) Les bêtabloqueurs :**

- Propranolol (20-240 mg die)
- Atenolol
- Metoprolol
- Nadolol

**C) Les bloqueurs calciques :**

- Vérapamil (240-480 mg die)

**D) Les anticonvulsivants :**

- Acide valproïque (500-1250 mg die)
- Topiramate (50-200 mg hs)
- Gabapentine (900-1200 mg die)
- Lamotrigine (50-100mg die)

**E) Autres :**

- Candesartan (16mg die)
- Pizotyline (0.5-3mg hs)
- La toxine botulinique (migraine chronique)

**F) Les traitements non pharmacologiques ou autres :**

- Petasite Hybrides
- Méthodes de relaxation
- Acupuncture
- Ostéopathie
- Chiropraxie
- Biofeedback
- Massothérapie
- Physiothérapie

**TABLEAU 9****Utilisation judicieuse de la prophylaxie antimigraineuse**

- A)** Migraine qui demeure invalidante malgré un traitement abortif optimisé.
- B)** Traitement abortif non satisfaisant ou mal toléré.
- C)** Traitement abortif efficace mais utilisé abusivement.
- D)** Facilitation du sevrage dans les céphalées d'origine médicamenteuse.
- E)** Choix d'une prophylaxie qui tient compte de la co-morbidité chez un patient donné.

Le traitement optimal de la migraine implique que le patient soit capable de différencier les céphalées migraineuses et non migraineuses pour utiliser le traitement antimigraineux à bon escient, identifier les déclencheurs et minimiser leur impact, consi-

gner ses migraines dans un calendrier de migraines lors des périodes difficiles pour faciliter l'intervention du thérapeute. Voici quelques suggestions consignées au (**tableau 8**) destinées à faciliter l'optimisation du traitement de la migraine. ■

**TABLEAU 10****Traitement optimal de la migraine**

- A)** Reconnaître les déclencheurs ou les facteurs aggravants de la migraine.
- B)** Définir si un ou plusieurs types de céphalées sont présents. Fondamental car le traitement spécifique de la migraine ne fonctionnera pas pour les autres types de céphalées.
- C)** Traitement abortif seul ou avec prophylaxie.
- D)** L'utilisation d'un Triptan pour un patient donné sera-t-elle nécessaire, complémentaire au traitement analgésique simple, ou prioritaire à celui-ci.
- E)** Enseigner l'utilisation précoce (en dedans d'une heure) de la médication abortive, avant la phase allodynique, et limiter son utilisation pour éviter les rebonds.
- F)** Vérifier s'il y a abus de médication, ou fréquence de plus en plus accrue de son utilisation.
- G)** Vérifier si la fréquence de la migraine est stable ou si elle augmente et risque d'aboutir en migraine chronique (plus de 15 jours par mois).
- H)** Utilisation judicieuse de la prophylaxie.

*« Le traitement optimal de la migraine implique que le patient soit capable de différencier les céphalées migraineuses et non migraineuses pour utiliser le traitement antimigraineux à bon escient, identifier les déclencheurs et minimiser leur impact, consigner ses migraines dans un calendrier de migraines lors des périodes difficiles pour faciliter l'intervention du thérapeute. »*





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

**« Plus de 50 % de l'énergie produite dans le monde provient du pétrole et 50 % de cette énergie est dévolue au transport. Il est donc logique d'entrevoir une réduction de notre dépendance à l'égard du pétrole en s'adressant en priorité à l'efficacité énergétique du transport des marchandises et des individus. »**

# LA SANTÉ, LES TRANSPORTS ET L'ENVIRONNEMENT...



**D**ans un numéro précédent du magazine **Le Patient**, j'ai revu la situation de l'agriculture et de son interaction avec la santé et l'économie. Comme tous le savent, il n'y a pas un secteur qui puisse fonctionner en vase clos sans influence économique, physique ou psychologique sur les autres secteurs de l'économie. L'agriculture consomme beaucoup d'énergie et engendre un impact indéniable sur l'environnement. Selon les prévisions des Nations Unies, plus de 9 milliards d'humains peupleront la Terre en 2050, en vertu de la moyenne de leurs hypothèses. Comment fera-t-on pour nourrir toute cette population, tout en lui assurant le transport et en protégeant son environnement? Le premier élément de cette équation présuppose en plus que les ressources alimentaires seront disponibles à proximité de la population en demande. Le deuxième élément vise plutôt à réaliser qu'il n'en est rien et que le problème pourrait au contraire se complexifier et s'amplifier.

Si l'on doit assurer le transport de milliards d'humains et les biens nécessaires à leur subsistance, pourra-t-on trouver les ressources énergétiques appropriées en quantités suffisantes et à des prix raisonnables sans entraver la croissance économique et l'amélioration du standard de vie de cette population? Comme l'a si bien souligné Jeff Rubin dans son essai intitulé « *Why your world is about to get a whole lot smaller* », au cours des années précédentes, la hausse du prix du pétrole dépendait plutôt d'une pénurie temporaire ou d'une demande excessive à court terme que d'une faiblesse de l'offre à plus long terme. Depuis trois ans, cependant, nous ne remplaçons pas complètement les réserves que nous consommons annuellement. À la fin de 2008, l'Agence internationale de l'énergie révélait que les réserves conventionnelles de pétrole ne s'épuisaient

plus au rythme de 3,7 %, mais bien de 6,7 % annuellement. Les plus optimistes diront toutefois que les automobilistes américains ont diminué leur consommation d'essence de 4 % en 2008. Hélas, ce n'était que le résultat d'une récession sévère et ne pourra avoir qu'un effet de compensation limité en regard de l'explosion de la consommation dans les économies en voie de développement. Ainsi, la Chine est responsable de 75 % de l'augmentation de la consommation d'essence à l'échelle mondiale.

Plus de 50 % de l'énergie produite dans le monde provient du pétrole et 50 % de cette énergie est dévolue au transport. Il est donc logique d'entrevoir une réduction de notre dépendance à l'égard du pétrole en s'adressant en priorité à l'efficacité énergétique du transport des marchandises et des individus. Cette priorité correspond également à l'atteinte d'un autre objectif tout aussi important pour la survie de la race humaine : l'environnement. La Chine est aussi responsable de 75 % de l'augmentation des quantités de CO<sub>2</sub> à l'échelle mondiale et rejoint les États-Unis au tableau des états pollueurs : l'accroissement phénoménal du secteur manufacturier et les normes plus relaxes concernant l'environnement en sont les grands responsables. Cependant, l'environnement présente un problème assez particulier : on ne peut légiférer sur l'exportation des tonnes de CO<sub>2</sub> et des gaz à effet de serre à l'extérieur des frontières nationales; ceux-ci s'exportent eux-mêmes au gré des vents. Dans la foulée des accords de Tokyo, la Conférence de Copenhague revêtait une importance primordiale. Malheureusement, l'organisation et le manque de volonté des grands joueurs n'ont pas permis de faire avancer la concertation globale de façon significative.

Devant l'absence de concertation, la responsabilité est dévolue à chaque pays de voir à se prémunir contre les effets néfastes du *statu quo* à long terme : une hausse substantielle des coûts de transport et une dégradation de l'environnement, particulièrement dans les grandes agglomérations. À cet égard, il semble de plus en plus impérieux d'investir dans les transports en commun, non seulement sur de courtes distances, mais aussi sur les distances moyennes, soit de 100 à 650 km. Au Canada, le retard est de plus en plus manifeste. Ainsi, le Canada n'arbore aucun train à très grande vitesse (TGV) ou même à grande vitesse, d'où l'intérêt réduit de la part des consommateurs. L'ajout de ces moyens entraînerait l'électrification des voies ferroviaires et la puissance et la fiabilité nécessaires seraient au rendez-vous, compte tenu des surplus actuels. L'efficacité énergétique et la contribution à l'environnement sont



incommensurables. La présence d'un TGV sur la route Montréal-Toronto permettrait d'éliminer l'émission de 500 000 tonnes de CO<sub>2</sub> par année, en plus d'offrir le trajet en tout confort en 2h30, avec un arrêt à Ottawa. Le Québec, grâce à l'achat de l'énergie du Nouveau-Brunswick, aura encore plus de disponibilités pour exporter son énergie excédentaire, et les États-Unis ont manifesté leur désir d'électrifier une partie de leurs voies ferroviaires actuelles en plus de procéder à l'étude de 22 projets de TGV. Aurons-nous déjà exporté l'énergie électrique excédentaire du Québec avant d'avoir pu en tirer parti pour nos propres besoins en transport et notre sauvegarde environnementale?

Si les différents projets de transport par rail des individus laissent espérer une amélioration éventuelle quant à la réduction des gaz à effet de serre, il en est peut-être autrement du transport des marchandises. Pour modifier de façon tangible les coûts énergétiques et environnementaux reliés au commerce mondial des marchandises, il faudrait rapprocher les centres manufacturiers des populations à desservir ou accroître considérablement l'efficacité logistique et la productivité des moyens de transport. La tâche s'avère insurmontable à court terme. Là où la population s'accroît le plus rapidement, en Afrique du Nord, en Asie du sud et au Proche-Orient, les terres disponibles pour la culture sont déjà presque entièrement cultivées. La population augmente aussi rapidement en Afrique subsaharienne et on retrouve encore beaucoup de terres agricoles non cultivées. Cependant, celles-ci nécessiteront beaucoup d'engrais et de travaux d'irrigation. Il n'est pas sûr non plus que les Africains puissent en bénéficier pleinement, car depuis quelques années, la Chine et d'autres pays ont acheté d'immenses réserves de terres agricoles pour le développement futur et alimenter leurs grandes populations. Il faut ainsi en déduire que pour plusieurs décennies à venir la production alimentaire pourrait être concentrée dans certaines régions en vue d'être transportée et exporter ailleurs, sans toutefois annihiler le déficit alimentaire des populations locales. La Chine, par exemple, ne détient que 9 % des terres arables et héberge 25 % de la population mondiale.

En définitive, il faudra transporter des biens alimentaires pendant plus d'une décennie entre certains continents et seule une augmentation accélérée du prix du pétrole pourra avantager l'agriculture dite de proximité, mais à un coût substantiellement plus élevé. Un prix plus élevé signifiera aussi des prix en hausse pour les engrais et la mécanisation de l'agriculture sur les continents plus pauvres. L'offre de produits alimentaires et l'environnement sont donc intimement liés à une hausse des prix du pétrole. Les pays producteurs de pétrole pourront mieux s'en tirer, mais les autres se dirigent droit vers la catastrophe.

Dans ce contexte, quel est l'avenir du Québec et où sont ses opportunités. En tant que producteur d'électricité en majorité de source hydro-électrique et



exportateur net en bénéficiant des coûts de production les plus faibles sur la planète, la situation du Québec est enviable. Cependant les autorités gouvernementales doivent planifier à plus long terme et ne pas dilapider cet actif en le vendant à un prix inférieur à son coût de production. En effet la demande domestique pourrait être bien supérieure dans les prochaines années si le prix du pétrole augmente fortement et si l'on investit massivement dans le transport en commun. Les découvertes récentes de gaz naturel au Québec ne changeront rien à l'équation, car les coûts d'exploitation excéderont sans aucun doute les coûts de production de notre électricité. Les opportunités résident donc dans les transports, la disponibilité et le coût d'une énergie propre et renouvelable, de même qu'un environnement sain qui puisse attirer des ressources humaines de plus en plus qualifiées.

Peut-on donner des exemples? Nos sociétés d'ingénierie telles que SNC et Genivar, qui profiteront certainement de tous les projets d'infrastructure qui seront octroyés à travers le monde au cours des prochaines années. Il faudra certes offrir un environnement fiscal et un avenir financier compétitifs aux nouveaux arrivants comme ceux qui bâtissent cette société depuis des générations. ■

**« En définitive, il faudra transporter des biens alimentaires pendant plus d'une décennie entre certains continents et seule une augmentation accélérée du prix du pétrole pourra avantager l'agriculture dite de proximité, mais à un coût substantiellement plus élevé. »**

## JARISLOWSKY FRASER LIMITÉE

CONSEILLERS EN PLACEMENTS

**Denis Durand, associé principal**

1010 Sherbrooke Ouest  
Montréal, Québec  
H3A 2R7

Tél. : **514-842-2727**

Télé. : **514-842-1882**

**ddurand@jfl.ca**

# L'ART DE LA DÉGUSTATION

La dégustation du vin consiste simplement à détecter, identifier et apprécier ce qui éveille les sens. De ce fait, elle revêt un caractère très personnel. Des goûts et des couleurs, il ne faut jamais discuter... dit-on.

*« Comme on aime souvent accompagner un bon repas d'un bon vin, on peut mâcher un bout de pain afin de neutraliser la bouche avant de sentir et goûter le vin. »*



*« Il est conseillé de toujours tenir son verre par le pied. Ainsi l'on évite de réchauffer le vin, de laisser des empreintes disgracieuses sur la verre et, du même coup, on éloigne le plus possible toute odeur que pourraient dégager la main ou les doigts. »*

**A**insi, deux personnes peuvent déguster différemment un même vin. Le seuil de détection des odeurs et des saveurs dépend des capacités physiques de chacun. La reconnaissance, quant à elle, est liée à la mémoire et aux souvenirs, ex. : « Ce vin me rappelle l'odeur du garde-robe de ma grand-mère », ou « Ce vin me rappelle l'épice qu'elle mettait toujours dans tel plat ». Cependant, la capacité à identifier et à nommer une perception requiert l'acquisition d'un vocabulaire spécialisé. Cette capacité se construit à force d'expériences et de pratiques dans la dégustation.

## LES CONDITIONS OPTIMALES À LA DÉGUSTATION

### QUAND DÉGUSTER?

- En dehors des repas, afin de se concentrer sur le vin seul
- En fin de matinée ou en fin d'après-midi, lorsque les sens sont aiguisés par la faim
- En évitant les périodes où l'on est malade ou fatigué, ou juste après avoir consommé un produit à goût fort et persistant.

### OÙ DÉGUSTER?

De préférence dans un local bien éclairé, sans odeurs, sans bruits, au dessus d'une surface blanche (nappe) pour observer la couleur du vin.

### DANS QUELS VERRES?

Les verres à pieds, transparents, de forme « tulipe » sont les plus adaptés pour les vins de Bordeaux.

### LE PROTOCOLE DE DÉGUSTATION

Un échantillon de dégustation stimulera pleinement l'ensemble des sens à travers les trois étapes fondamentales suivantes :

- **Regarder** : sensations visuelles
- **Sentir** : sensations olfactives
- **Prendre en bouche** : sensations gustatives, tactiles, olfactives (rétro olfactives)



## LES SENSATIONS OLFACTIVES

### ARÔMES ET BOUQUET

Il existe trois catégories d'arômes. Les arômes primaires sont les arômes du (ou des) cépage(s) (sorte de raisins) constituant le vin. Les arômes secondaires sont les arômes naissant dans le vin durant les fermentations. Les arômes tertiaires sont les arômes apparaissant au cours de l'élevage et/ou du vieillissement du vin en bouteille.

Tous ces arômes se fondent et évoluent pour former le « bouquet » du vin. Plus un vin est riche en arômes primaires (issu de raisins mûrs, de cépages nobles et de grands terroirs), plus il développera un bouquet fin en prenant de l'âge.

*« En vieillissant, les vins rouges pâlisent. Les blancs, quant à eux, tendent à prendre une teinte plus foncée. En poussant le vieillissement à l'extrême, on finirait par obtenir des rouges et des blancs ayant les mêmes nuances de couleurs. »*

## LES SENSATIONS VISUELLES

### LA NUANCE DE SA COULEUR

Pour un vin rouge, ce caractère est symptomatique de son âge. Un rouge violacé correspond à un vin jeune, qui, vieillissant, prendra des nuances rubis, pour devenir tuilées et orangées.

- **Vins blancs** : jaune vert, jaune citron, jaune paille, jaune doré, jaune ambré
- **Vins rosés** : gris, pivoine, framboise, cerise, jaune, orangé
- **Vins rouges** : violacé, pourpre, cerise, rubis, grenat, tuilé, orangé

**Caractéristiques** : vive – franche – éclatante – terne – usée

### L'INTENSITÉ DE SA COULEUR

Ce facteur est caractéristique de la typicité d'un millésime (année de récolte des raisins), d'un cépage (sorte de raisins), d'un terroir ou d'une méthode d'élaboration (macération des raisins).

**Intensité** : légère – moyenne – foncée – dense – profonde





### CLASSIFICATION DES ARÔMES

L'arôme des vins évolue au cours du temps et passe d'une note fruitée à une note plus animale, de cuir, de sous-bois :

- **Les vins rouges jeunes** ont un caractère fruité (cerise, fraise, cassis, mûre, framboise...) et floral (violette, rose, pivoine...) avec parfois des arômes épicés, boisés et empyreumatiques (odeurs de brûlé, de fumée, de cuit, odeurs associées au caramel, au pain grillé, au caoutchouc, au cacao ou au café...) provenant de l'élevage en barriques.

- **Les vins rouges mûrs** ont un caractère fondu et équilibré :

- Perte progressive du fruité « jeune fruit » vers des notes plus confites.

- Apparition d'odeurs de sous-bois, champignons, feuilles mortes, truffes.

- Présence de réglisse, cassis.

- Présence d'épices, poivre, girofle, muscade, etc.



### Les vins rouges vieux développent un bouquet complexe et subtil :

Les odeurs animales dominent (ambre, musc, civette, cuir, gibier) avec parfois l'apparition d'odeurs plus empyreumatiques (torréfaction caramel, fumée...). Des notes intenses de fruits secs ou confits se développent, soutenues parfois par des odeurs plus végétales (bois humide, humus, sous-bois...) et des odeurs de truffes.



### TECHNIQUE DE L'EXAMEN DU NEZ DU VIN

L'examen olfactif s'effectue en plusieurs phases :

- Humer le vin sans l'agiter pour en déterminer l'intensité et la qualité, ainsi que pour humer ses arômes les plus volatils.
- Humer le vin après agitation, afin d'intensifier ses arômes (notamment ses moins volatils).
- Humer le verre vide à la fin de la dégustation, pour découvrir des arômes d'une grande finesse.



## LES ARÔMES CARACTÉRISTIQUES DES VINS ROUGES PEUVENT ÊTRE CLASSÉS EN 11 CATÉGORIES PRINCIPALES

- **Animal (plutôt typiques des vins vieux) :** ambre – gibier, venaison, civet, fourrure, chien mouillé, musc, civette – sueur – urine de souris, de chat – viande, viande–scatol, faisandé...
- **Balsamique :** huile de cade, genévrier – pin, pitchpin, résine, résineux, térébenthine, encens – vanille...
- **Boisé (provenant d'un élevage en barrique) :** bois vert – vieux bois, bois rancio – de chêne – de cèdre, de santal, crayon, boîte à cigare – douelle – écorce, ligneux...
- **Chimique (défauts) :** acétique, vernis à ongles – alcool – carbonique – hydrocarbures, phénol, phéniqué – soufré – pharmaceutique – iode, chlore...
- **Épicé (et odeur d'aromates) :** anis, badiane, fenouil – champignon, agaric, girolle, bolet, cèpe, truffe – cannelle gingembre, girofle, muscade, poivre – basilic – menthe verte, thym – angélique – réglisse – ail, oignon – origan, marjolaine – lavande, garrigue – camphre...



- **Empyreumatique (selon les caractéristiques de fabrication des barriques) :** fumée de tabac, fumée – encens – brûlé, grillé, caramel, amande grillée, pain grillé, pierre à fusil, poudre, bois brûlé, incendie, caoutchouc – cuir – café torréfié, cacao, chocolat...
- **Éthéré (de fermentations) :** banane, bonbon acidulé, bonbon anglais – savon, bougie, cire – levure, bière, cidre – lactique, beurre...
- **Floral :** fleuri, floral – fleur d'acacia – d'amandier – d'oranger – de pommier – de pêcher – de troène – de sureau – de vigne, aubépine, églantine, chèvrefeuille – citronnelle – jacinthe, narcisse

« Pour agiter le vin, il est suggéré de commencer avec le verre posé sur une table. Toujours en tenant le pied du verre, faire tourner d'un mouvement fluide la base du verre comme si un cercle imaginaire était dessiné sur la table. »

**ALCAN** *Slide* 30'  
FEUILLE D'ALUMINIUM NON COLLANTE

Les aliments **glissent** sans laisser de trace

Voici **Alcan Slide**, le nouveau papier d'aluminium extra-robuste et antiadhérent qui empêche les aliments de coller. Maintenant, vous pouvez cuire, couvrir et conserver les aliments sans créer de gâchis collant. Le produit Slide est aussi parfait pour tapisser les plats et séparer les aliments congelés. Venez donc en acheter aujourd'hui.

*Lasagne pour les amateurs de fromage et de viande*

Cuire 45 minutes à 400° F

*Biscuits « Chewy » aux triples brisures de chocolat*

Cuire 15 minutes à 350° F

*Ailes de poulet Buffalo en sauce « Suicide »*

Réchauffer 25 minutes à 375° F

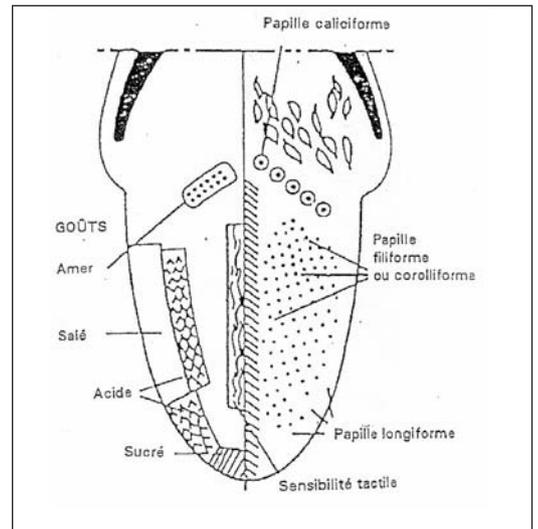
« Cracher le vin n'est pas une opération naturelle en soi. On peut cependant apprendre. Il est conseillé de se pratiquer lorsqu'on se brosse les dents. On essaie de recracher de manière précise un mince filet dans l'évier. »

– jasmin – géranium – bruyère, genêt – guimauve  
– miel – pivoine, réséda, rose – camomille, tilleul  
– verveine – iris, rose, violette – giroflée, oeillet...

- **Fruité** : raisin sec, confit – cerise noire, cerise sauvage, griotte, bigarreau, kirsch – prune, pruneau, mirabelle, noyau, amande, amande amère, pistache – baies sauvages, petits fruits, airelle, myrtille, cassis, fraise, fraise des bois, framboise, groseille, mûre – abricot, coing, pêche, poire, pomme, melon – bergamote, citron, orange, pamplemousse – ananas, banane – figue sèche, grenade, grenadine – noix, noisette – olive verte, olive noire...
- **Végétal** : herbe, herbacé, foin, fenaison – feuille verte, feuille de cassis froissée, laurier – sauce, infusion, feuille morte – armoise, chou, cresson, lierre, oeillet d'Indes – raifort, radis – fougères – café vert – thé, tabac, humus, poussière, sous-bois, terre, mousse d'arbre...
- **Minéral** : silex, craie, calcaire...



## LES SENSATIONS GUSTATIVES ET TACTILES



### LOCALISATION DES PERCEPTIONS

- **Le goût acide** est présent dans tous les vins à des degrés divers. Il est ressenti plutôt au milieu de la langue et à l'intérieur des joues. Un vin trop acide dénote des raisins qui n'étaient pas assez mûrs au moment de la récolte.
- **Les sensations tactiles** concernent les impressions de contact qu'un échantillon développe dans la bouche (sur la langue et sur les joues), impression de fluidité ou de consistance, l'astringence des tanins (effet desséchant), la chaleur (trop d'alcool), la viscosité, le pétilllement...
- **La sensation de sucré** du vin provient essentiellement de l'alcool. Un vin rouge de bonne qualité doit être exempt de sucres (sec). Le sucre est perçu sur le bout de la langue.
- **Le goût amer**, qu'il ne faut pas confondre avec l'astringence. Il est typiquement ressenti en arrière bouche, après avoir avalé (ou recraché). On le trouve rarement dans les vins de qualité.
- **Le goût salé** est rare. Il peut être attribué à certains acides ou à des matières minérales, et il stimule les zones latérales de la langue.

### TECHNIQUE DE L'EXAMEN GUSTATIF

Prendre un peu de vin en bouche et bien le « mâcher » afin de stimuler l'ensemble des papilles gustatives.

Aspirer en même temps un filet d'air par la bouche, puis l'expulser par le nez (par rétro olfaction), permettant ainsi de mieux dissocier les arômes.

Recracher le vin, et mesurer la persistance des sensations gustatives et aromatiques.

## L'ÉQUILIBRE D'UN VIN

Toute la qualité d'un vin dépend, avant tout, de l'équilibre entre ses divers constituants (**acidité – alcool – tanins**).

Tout l'art du dégustateur consiste essentiellement en l'analyse et la différenciation de nombreuses sensations, requérant une concentration parfaite soutenue par une expérience solide.

Cet équilibre correspond à un état de maturité idéale des raisins et à l'adaptation adéquate des méthodes d'élaboration.

Sa perception est troublée par l'ensemble des composés volatiles aromatiques, mais c'est justement cette complexité qui donne à la dégustation son caractère passionnant de découverte et d'analyse.

## LA PERSISTANCE DES SENSATIONS GUSTATIVES ET AROMATIQUES

Après avoir conservé le vin quelque temps en bouche, soit on l'avale, soit on le rejette. On peut constater que le vin laisse une imprégnation, laquelle durera plus ou moins longtemps. Cette phase de la fin de bouche, où le dégustateur continue à mâcher le vin comme s'il était toujours présent, est nommée « finale » ou « longueur ».



*« La longueur est l'un des éléments les plus importants pour déterminer la qualité et la hiérarchie des vins dans un vignoble donné. »*

Elle se mesure en caudalies : une caudalie = 1 seconde.

En pratique, on utilise simplement deux types de formulation, soit par les termes :

- très court, court, normal, long, très long, ou
- en longueur, c'est-à-dire entre 5 et 6 caudalies, par exemple.

En moyenne, la longueur d'un vin est comprise entre 3 et 12 secondes (au-delà de 10 secondes, il s'agit d'un vin exceptionnel ou à caractères aromatiques spécifiques).

On notera avec soin la qualité de cette persistance : intensité, qualité, type, finesse et bien sûr la durée. ■



## 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 :  
4.75\$ ch. = 57.00\$ + T.P.S. 2.85\$ + T.V.Q. 4.49\$ = **Total 64.34\$** L'économie est basée sur le prix de détail suggéré de 5.95\$

Nom: \_\_\_\_\_ Prénom: \_\_\_\_\_

Adresse: \_\_\_\_\_ App.: \_\_\_\_\_

Ville: \_\_\_\_\_ Prov.: \_\_\_\_\_

Code postal: \_\_\_\_\_ Tél.: \_\_\_\_\_

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



## ITALIE : UN AIR DE DOLCE VITA

L'Italie est une terre de beauté, une véritable palette de couleurs, de saveurs et de senteurs. Ce pays offre mille et une possibilités pour les loisirs, que ce soit pour se relaxer, approfondir sa culture, assister à un concert, à une manifestation folklorique, à un événement sportif ou tout simplement s'asseoir à la table d'un café pour déguster un cappuccino ou un bon verre de vin. On peut aussi se promener dans les villes d'art, visiter les châteaux, les musées, les galeries d'art, etc.

Par : Marie-Claude Roy

Pays de l'Europe du sud, l'Italie correspond physiquement à une partie continentale et à une partie péninsulaire située au centre de la mer Méditerranée ainsi qu'aux deux plus grandes îles de cette mer, la Sicile et la Sardaigne.

### SICILE

D'une superficie de 25 000 kilomètres carrés, l'île est un petit paradis pour les amoureux de la baignade et de la plongée. Si vous voyagez avec les enfants, ils auront l'impression de se retrou-



ver dans un livre d'histoire étant donné la grande variété des paysages. On y trouve autant des plaines et des bandes côtières où poussent des citronniers et des amandiers, que des forêts de châtaigniers ou de chênes, des collines et de hautes montagnes. Grâce à une terre volcanique fertile et à un soleil presque toujours au rendez-vous, la région présente une nature favorable aux cultures. La Sicile est une grande productrice de fruits et légumes, de produits laitiers et d'huiles.

La plus grande île de la méditerranée a attiré de nombreuses civilisations. Les Sicanes sont les plus anciens habitants de l'île. Les Grecs, les Romains, les Normands et les Catalans ont laissé leurs empreintes sur l'île sous la forme de palais byzantins, de châteaux gothiques et d'ornements baroques à Palerme, la capitale. La Sicile offre des musées intéressants, entre autres l'Etna et les

temples helléniques d'Agrigente qui sont des endroits exceptionnels.

### SARDAIGNE

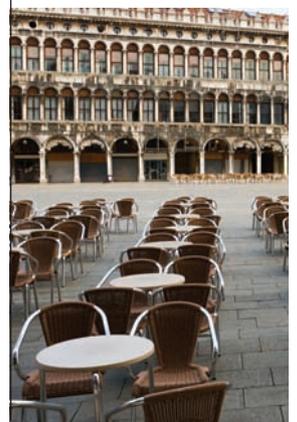
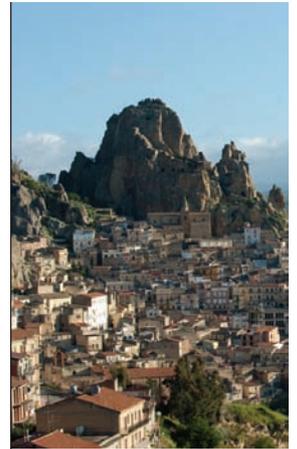
Avec ses 1850 kilomètres carrés de côtes, la Sardaigne offre des sites incontournables à visiter. La ville d'Olbia, porte de la Côte d'Émeraude, abrite les plus belles plages de la méditerranée. En plus de pratiquer la baignade dans une eau turquoise, on peut aussi y faire de la plongée sous-marine, de la voile, du ski-nautique et bien d'autres sports aquatiques.

Sur la terre ferme, il y a les ruines romaines, les mystérieuses grottes, la pittoresque ville de Nuoro, le temple phénicien dédié à Tanit, la déesse de la fertilité à Porto Torres, le musée d'art contemporain et le musée archéologique national à Cagliari, le site archéologique de Nuraghi de Su Nuraxi à Barumini dans la province de Cagliari. D'ailleurs, les restes de cette forteresse ont été classés au patrimoine mondial par l'UNESCO.

L'île offre également une multitude d'adresses pour les restaurants, bars, cafés, concerts, rues animées et boîtes de nuit. Notons qu'il existe un éventail de choix entre les hôtels de 2 à 4 étoiles.

### ROME

Une dizaine d'années après l'unification de l'Italie en 1861, Rome devient officiellement la capitale du



## SPÉCIALITÉS GASTRONOMIQUES

L'Italie offre d'innombrables plats différents et des centaines de spécialités gastronomiques. De la fondue piémontaise à la « porchetta » romaine, de la côte de bœuf florentine au risotto à la milanaise, en passant par les lasagnes émieliennes ou les spaghettis à la « chitarra » des Abruzzes, l'Italie donne le goût de connaître sa cuisine. Vous aurez l'embarras du choix, que ce soit les restaurants renommés des grandes villes, les bistros ou encore les trattorias que l'on trouve dans chaque village.

Quant au vin, il y en a pour tous les goûts et ils sont excellents : rouges, rosés, blancs, vins de paille, mousseux, « muffati », etc. Bref, on mange et on boit comme nulle part ailleurs en Italie.



« Rome, avec ses nombreux vestiges et ses nombreuses églises, n'est pas seulement cette image de site « musée ».

C'est aussi une capitale vivante où s'entremêlent les spécialités culinaires, le mode de vie *dolce vita* de ses habitants, leur culture et leur tempérament méditerranéen. »



pays, en 1871. En 1929, les accords de Latran donnent au souverain pontife un État indépendant : le Vatican.

Rome, avec ses nombreux vestiges et ses nombreuses églises, n'est pas seulement cette image de site « musée ». C'est aussi une capitale vivante où s'entremêlent les spécialités culinaires, le mode de vie *dolce vita* de ses habitants, leur culture et leur tempérament méditerranéen.

Les papes ont contribué au développement artistique de Rome. À la Renaissance, ils ont confié l'édification et la décoration des églises à de grands artistes. C'est à Sixte IV que l'on doit la création de la chapelle Sixtine. C'est Jules II qui demanda à Michel-Ange de se charger de la décoration des plafonds. Parmi les autres papes influents, il y a Pie II, Sixte Quint, Paul III et Clément VII.

Parmi les incontournables à visiter, notons la Cité du Vatican, le Colisée, le musée du Capitole, les Fora romains, le Palatin, le site du Circus Maximus et la villa Borghese.

## FLORENCE

Capitale de la région toscane, Florence est l'une des plus belles villes d'Italie. Cet endroit n'a jamais manqué d'artistes, principalement à la Renaissance, avec des peintres qui ont su mettre en valeur le paysage toscan. Florence a aussi engendré des génies comme Michel-Ange, Dante, Machiavel, Botticelli et Giotto. Les écoles d'art sont nombreuses et la ville abrite des grands noms de la mode. Plusieurs écoles proposent leurs services dans ce domaine. Il y a d'ailleurs un musée de la chaussure Salvatore Ferragamo.

Les musées et lieux à visiter ne manquent pas à Florence. Pour n'en nommer que quelques-uns, il y a le Ponte Vecchio qui fut le premier pont de Florence. Ce lieu est un symbole de la ville et il est connu à travers le monde. Les bijoutiers qui l'occupent aujourd'hui ont remplacé les bouchers qui y



avaient élu domicile. Ces derniers ont été chassés du pont à cause des débris rejetés dans le fleuve, provoquant une odeur nauséabonde. Le marché central est aussi un endroit à découvrir pour l'atmosphère qui y règne. Le meilleur moment pour la visite se situe à 7 heures le matin. Au rez-de-chaussée, on y trouve les épiciers, les fromagers, les bouchers, les tripiers et autres. Le premier étage est réservé aux fruits et légumes.

La Piazzale Michelangelo vaut le détour pour y admirer le centre historique de Florence et pour voir une copie en bronze du célèbre David de Michel-Ange. La piazza della Signoria est depuis longtemps le centre névralgique de Florence. Non loin de là, vous trouverez le Palazzo Vecchio ou Palazzo della Signoria, la fontaine de Neptune, les Uffizi ou les Offices, le musée du Bargello, etc. Notons que le Palazzo Vecchio et la Piazza della Signoria ont été construits sur les ruines d'un amphithéâtre romain. Le Palazzo Vecchio est le lieu du pouvoir à Florence. Il renferme de nombreuses œuvres d'art dont La Victoire de Michel-Ange. La visite guidée des Secrets du Palais est à ne pas négliger car on y découvre des endroits fabuleux.



### MILAN

Milan, capitale des affaires et de la finance, est également le lieu de la mode et de la haute couture. Située au nord de l'Italie, cette ville moderne mérite d'être visitée car elle a su garder un charme particulier avec ses monuments grandioses. La place du Dôme (Duomo) est le cœur de la ville de Milan. Parmi les merveilles au

*« Venise est un musée géant avec l'atmosphère romantique si particulière qui la caractérise. La ville occupe d'ailleurs une situation géographique exceptionnelle, à l'abri d'une lagune de la mer Adriatique. »*



## FAIM DE SOIRÉE

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

Soupe à l'oignon gratinée.

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

Coupelle d'escargots à la Chablisienne.

Saumon fumé maison, bagel, crème sûre et petite salade de pommes vertes.

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

Assiette de cochonnailles, œuf dur mayonnaise.

\*\*\*

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

Cerveau de veau poêlé au beurre fin, gingembre et citron confit.

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

Rognons de veau saisis au vin rouge, compotée d'échalotes aux raisins de Corinthe et gratin Dauphinois.

Viande du jour. Entrecôte Angus (8 onces) grillée, sauce béarnaise et julienne de pommes de terre frites.

Pasta aux fruits de mer.

Poisson du jour.

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

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

\*\*\*

Choix de desserts à la carte

**CHEZ LÉVÊQUE**  
JUSQU'À MINUIT • 1030, rue Laurier Ouest



www.chezleveque.ca



## À SAVOIR

**Capitale :** Rome

**Superficie :** 301 230 kilomètres carrés

**Population :** 60 157 214

**Climat :** L'Italie bénéficie d'un climat doux et agréable avec des températures moyennes annuelles oscillant entre 11 et 19 degrés Celsius. Mais le relief et la proximité de la mer nuancent cette généralité. Les périodes à privilégier pour profiter au maximum d'un voyage en Italie sont le printemps (mai et juin) et l'automne (septembre et octobre). Si vous souhaitez découvrir le sud de l'Italie, il est recommandé d'éviter le mois d'août.

niveau de l'architecture, il y a la cathédrale de Duomo, la célèbre tour de Pise, le Piazza della Scala avec son palais la Scala.

Plus au nord, il y a les jardins de la Porta Venezia ou Porte de Venise qui sont très appréciés. Pour les amateurs des grandes marques de haute couture, un petit tour du côté du Corso Magenta ou cours Magenta s'impose car il y a là tous les magasins à la mode. Au sud-ouest de Milan, de nombreux canaux ont vu fleurir de bons restaurants. L'église Sainte Marie des Grâces ou Santa Maria delle Grazie est splendide, tout comme le réfectoire des dominicains où est exposé le Cenacolo Vinciano, la grande œuvre de Léonard de Vinci.

### VENISE

Venise est un musée géant avec l'atmosphère romantique si particulière qui la caractérise. La ville occupe d'ailleurs une situation géographique exceptionnelle, à l'abri d'une lagune de la mer Adriatique.

Venise est parcourue par de nombreux canaux et s'étend sur une centaine d'îles situées entre l'embouchure du Adige (au sud) et du Piave (au nord). Le centre historique est entièrement piétonnier, les canaux faisant fonction de routes, et les divers bateaux sont l'unique moyen de transport avec la marche à pied. Parmi les endroits à visiter, il y a bien sûr la place Saint-Marc, la Basilique Saint-Marc de Venise, le Palais des Doges, la Tour de l'Horloge, le Pont Rialto, le Pont des soupirs, le musée Correr situé sur la place Saint-Marc, l'île de Murano pour ses fonderies de verre, l'île de Torcello pour sa basilique médiévale ainsi que de nombreuses églises.

Les bâtiments de Venise sont construits sur des piliers de bois qui traversent plusieurs couches d'argile et de sable. Les fondations reposent sur ces piliers et les bâtiments de brique et de pierre sont construits au-dessus. Ils sont exposés à la menace des marées pouvant avoir lieu entre l'automne et le début du printemps. Il semble que ce phénomène ait toujours existé. ■

ABBOTT NUTRITION <i>Ensure</i> <a href="http://www.abbottnutrition.ca">www.abbottnutrition.ca</a> .....	2
PFIZER <i>Celebrex MD</i> .....	7 / 55-58
LES LABORATOIRES NICAR INC. <i>Probaclac MD</i> <a href="http://www.probaclac.com">www.probaclac.com</a> .....	11
JABLOWSKI / FRASER.....	41
ALCAN.....	45
MAGAZINE VINS & VIGNOBLES <a href="http://www.vinsetvignobles.com">www.vinsetvignobles.com</a> .....	47
CHEZ LÉVÊQUE <a href="http://www.chezleveque.ca">www.chezleveque.ca</a> .....	51
LE MAS DES OLIVIERS.....	53
CAVAVIN <a href="http://www.cavavin.com">www.cavavin.com</a> .....	54
SANOVI AVENTIS <a href="http://www.sanofi-aventis.ca">www.sanofi-aventis.ca</a> .....	67
<i>Eloxatin</i> .....	68 / 59-66

## DOSSIER : RADIOLOGIE

IMAGERIE DES PIONNIERS <a href="http://www.imagerie_des_pionniers.com">www.imagerie_des_pionniers.com</a> .....	15
CLINIQUE RADIOLOGIQUE QUATRE-BOURGEOIS.....	17
CENTRE DE RADIOLOGIE CLARKE.....	19
RADIOLOGIE VARAD <a href="http://www.radiologievarad.com">www.radiologievarad.com</a> .....	21
SERVICE D'IMAGERIE MÉDICALE DE GATINEAU.....	23
OPTIMUM GESTION DE PLACEMENTS INC. <a href="http://www.optimumgestion.com">www.optimumgestion.com</a> .....	25
CENTRE DE RADIOLOGIE WEST ISLAND <a href="http://www.radwestisland.ca">www.radwestisland.ca</a> .....	31
MÉDICENTRE LASALLE.....	33
CLINIQUE RADIOLOGIQUE ST-LOUIS INC.....	35

### LE PATIENT ACCEPTE LES PETITES ANNONCES

#### Information :

Jean-Paul Marsan  
(514) 737-9979  
[jpmarsan@sympatico.ca](mailto:jpmarsan@sympatico.ca)

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

## LE PATIENT

LE SEUL MAGAZINE DU MÉDECIN ET DU PHARMACIEN

À NE PAS MANQUER  
DANS LE PROCHAIN NUMÉRO :  
**DOSSIER SPÉCIAL  
MÉDECINE NUCLÉAIRE**



# 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**



# TOUTES LES SAVEURS DU MONDE...

... SE RENCONTRENT  
DANS UN CELLIER  
BIEN DE CHEZ NOUS.

Que vous soyez amateur de français, d'italien ou de bon vin de partout ailleurs, c'est au Québec que vous trouverez le cellier par excellence. Développés par une entreprise québécoise, les celliers Urbania et Majestika témoignent d'un grand savoir-faire : isolation rigide avec facteur R-14 approuvée ENERGY STAR, hygrométrie stabilisée, filtre au charbon actif... Des petits détails qui, une fois réunis, protègent toute la richesse des saveurs propres à chaque coin du monde.



urbania.

  
**CAVAVIN**<sup>®</sup>  
LE GARDIEN DE VOS VINS

WWW.CAVAVIN.COM



## RÉSUMÉ DES RENSEIGNEMENTS POSOLOGIQUES



### Critères de sélection des patients

#### CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)

#### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

CELEBRES (célécoxib) est indiqué pour soulager les symptômes associés à :

- l'arthrose;
- la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte;
- la spondylarthrite ankylosante.

CELEBRES (célécoxib) est également indiqué chez l'adulte pour soulager à court terme ( $\leq 7$  jours) la douleur aiguë modérée ou grave causée entre autres par :

- les traumatismes des tissus mous et les traumatismes musculo-squelettiques, y compris les entorses;
- la chirurgie orthopédique; et
- une extraction dentaire.

**Chez les patients présentant une vulnérabilité accrue aux effets indésirables cardiovasculaires et/ou digestifs, d'autres stratégies de prise en charge QUI EXCLUENT l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) devraient être envisagées en première intention (voir les rubriques CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).**

**CELEBRES ne doit être utilisé qu'à la dose efficace la plus faible pour la durée de traitement la plus courte possible afin de réduire au minimum le risque potentiel d'effets indésirables cardiovasculaires ou digestifs (voir les rubriques CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).**

CELEBRES est un AINS et n'a par conséquent PAS D'EFFET sur la maladie ni sur son évolution.

CELEBRES, en tant qu'AINS, n'a pour effet que de soulager les symptômes et de réduire l'inflammation tant que le patient continue de le prendre.

#### CONTRE-INDICATIONS

CELEBRES est contre-indiqué dans le contexte périopératoire d'un pontage aortocoronarien. Bien que CELEBRES N'AIT PAS FAIT l'objet d'études chez des patients ayant subi une telle intervention, l'emploi d'un autre AINS du groupe des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 étudié dans ce contexte s'est traduit par une augmentation de la fréquence de complications cardiovasculaires ou thromboemboliques, d'infections profondes de la plaie chirurgicale et de complications touchant la plaie sternale (voir la rubrique **ESSAIS CLINIQUES, Innocuité cardiovasculaire**).

CELEBRES est aussi contre-indiqué durant le troisième trimestre de la grossesse en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et d'inertie utérine (prolongation de l'accouchement) et chez les femmes qui allaitent en raison du risque d'effets indésirables graves auquel le nourrisson est exposé.

CELEBRES est contre-indiqué en présence d'une insuffisance cardiaque grave non maîtrisée; chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité au célécoxib ou à l'un des excipients du produit; des antécédents de réactions de type allergique aux sulfamides; des antécédents de crise d'asthme, d'urticaire ou de réactions de type allergique après la prise d'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'un autre anti-inflammatoire non stéroïdien (c.-à-d. la survenue d'un syndrome complet ou partiel d'intolérance à l'AAS - rhinosinusite, urticaire ou œdème angio-neurotique, polyposé nasale, asthme). Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez des sujets qui présentaient les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus. Les personnes correspondant à ce profil sont exposées à un risque de réaction grave même si elles ont déjà pris des AINS sans avoir eu de réaction indésirable. On doit aussi tenir compte du risque de réaction croisée entre différents AINS (voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité, Réactions anaphylactoïdes**).

CELEBRES est contre-indiqué en présence d'un ulcère gastrique, duodénal ou gastro-duodénal en poussée évolutive ou d'hémorragie gastro-intestinale évolutive; en présence d'une hémorragie vasculaire cérébrale; en présence d'une maladie intestinale inflammatoire; en présence d'une dysfonction hépatique grave ou d'une hépatopathie évolutive; en présence d'une insuffisance rénale grave (clairance de

la créatinine  $< 30$  mL/min ou 0,5 mL/sec) ou d'une néphropathie qui s'aggrave (la surveillance s'impose chez les sujets qui présentent une atteinte rénale de gravité moindre en raison du risque de détérioration de leur fonction rénale lorsqu'ils prennent des AINS) (voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale**); et en présence d'antécédents d'hyperkaliémie (voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Équilibre hydro-électrolytique**).

CELEBRES est contre-indiqué chez les personnes de moins de 18 ans, l'innocuité et l'efficacité de CELEBRES n'ayant pas été établies dans ce groupe d'âge.

#### POPULATIONS PARTICULIÈRES

**Femmes enceintes : CELEBRES est CONTRE-INDIQUÉ au cours du troisième trimestre de la grossesse en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et d'inertie utérine (prolongation de l'accouchement) (voir la PARTIE II, de la monographie, sous les rubriques PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE et TOXICOLOGIE).**

**Il faut prescrire CELEBRES avec prudence durant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse (voir la PARTIE II, de la monographie, sous les rubriques PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE et TOXICOLOGIE).**

**Femmes qui allaitent :** (voir la rubrique **CONTRE-INDICATIONS**).

**Enfants (< 18 ans) :** On n'a pas établi l'efficacité et l'innocuité de CELEBRES chez les enfants (voir la rubrique **CONTRE-INDICATIONS dans la monographie**).

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Les patients de plus de 65 ans (groupe d'âge auquel correspondent les expressions *personnes âgées, patients âgés ou sujets âgés* utilisées dans le présent document) et les patients fragiles ou affaiblis sont plus susceptibles de présenter divers effets indésirables causés par les AINS. La fréquence de ces effets indésirables augmente avec la dose et la durée du traitement. De plus, ces patients tolèrent moins bien les ulcères et les hémorragies. La plupart des manifestations gastro-intestinales mortelles surviennent au sein de cette population. Les patients âgés sont en outre plus vulnérables aux lésions du bas œsophage, y compris les ulcères et les hémorragies. Chez ces patients, on devrait amorcer le traitement à une dose plus faible que la dose habituellement recommandée et ajuster la posologie au besoin, tout en exerçant une surveillance attentive du patient (voir les rubriques **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif et EFFETS INDÉSIRABLES, Aperçu des effets indésirables du médicament dans la monographie**).

**Carence en CYP 2C9 :** On doit user de prudence si l'on prescrit le célécoxib à des patients dont on soupçonne ou dont on sait par leurs antécédents qu'ils métabolisent lentement les substrats de la CYP 2C9. Chez ces patients, la dose maximale recommandée est de 100 mg par jour (voir la rubrique **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).



### Renseignements relatifs à l'innocuité

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

##### **Mises en garde et précautions importantes**

**Risque de manifestation cardiovasculaire indésirable : cardiopathie ischémique, maladie vasculaire cérébrale, insuffisance cardiaque (classes II à IV de la NYHA) (voir les rubriques MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire et ESSAIS CLINIQUES, Innocuité cardiovasculaire).**

**CELEBRES est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'utilisation de certains AINS est associée à une fréquence accrue de manifestations indésirables cardiovasculaires (comme un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral ou des accidents thrombotiques) qui peuvent être mortelles. Le risque peut augmenter avec la durée d'utilisation. Les patients atteints de maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque cardiovasculaire peuvent être exposés à un risque accru.**

**Il faut prescrire CELEBRES avec prudence en présence d'une cardiopathie ischémique (comprenant, sans s'y limiter : infarctus aigu du myocarde, antécédents d'infarctus du myocarde et/ou angine de poitrine) et/ou d'une maladie vasculaire cérébrale (comprenant, sans s'y limiter : accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire et/ou cécité monoculaire transitoire) et/ou d'insuffisance cardiaque (classes II à IV de la NYHA).**

**Comme les autres AINS, CELEBRES peut favoriser une rétention sodique proportionnelle à la dose faisant intervenir un mécanisme rénal, ce qui peut provoquer l'élévation de la tension artérielle et/ou l'exacerbation**

de l'insuffisance cardiaque (voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Équilibre hydro-électrolytique**).

Les essais cliniques à répartition aléatoire menés sur CELEBEX n'étaient pas conçus pour déceler des différences au chapitre des effets indésirables cardiovasculaires dans le contexte d'un traitement prolongé. Par conséquent, CELEBEX doit être prescrit avec prudence.

Risque de manifestations gastro-intestinales indésirables (voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif**).

Comme les autres AINS, CELEBEX est associé à une fréquence accrue de manifestations gastro-intestinales indésirables (telles les ulcérations, les perforations et les obstructions gastroduodénales et les hémorragies gastro-intestinales).

**Risque durant la grossesse : Il faut prescrire CELEBEX avec prudence durant les premier et deuxième trimestres de la grossesse. L'emploi de CELEBEX est CONTRE-INDIQUÉ au cours du troisième trimestre de la grossesse en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et d'inertie utérine (prolongation de l'accouchement) (voir la rubrique CONTRE-INDICATIONS, Femmes enceintes).**

### Généralités

Les patients fragiles ou affaiblis peuvent moins bien tolérer les effets indésirables; par conséquent, une attention particulière devrait être apportée au traitement de cette population. **Pour réduire au minimum le risque potentiel de manifestations indésirables, la dose efficace la plus faible devrait être utilisée pendant la durée de traitement la plus courte possible.** Comme avec les autres AINS, la prudence est recommandée dans le traitement des patients âgés qui sont plus sujets à l'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque. Chez les patients à risque élevé, d'autres schémas de traitement ne comportant pas d'AINS devraient être envisagés.

CELEBEX N'est PAS recommandé en association avec d'autres AINS, à l'exception de l'AAS à faible dose en prophylaxie cardiovasculaire, en raison de l'absence d'effet synergique bénéfique démontré résultant d'une telle association et du risque additionnel de manifestations indésirables que celle-ci comporte (voir la rubrique **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, L'acide acétylsalicylique [AAS] et les autres AINS**).

**Pour obtenir de plus amples renseignements sur les mises en garde et les précautions, veuillez consulter la rubrique Renseignements supplémentaires sur le produit.**

**EFFETS INDÉSIRABLES** (voir la liste complète)

### Aperçu des effets indésirables du médicament

Parmi les patients traités par CELEBEX (célécoxib) au cours des essais cliniques, environ 4250 l'ont reçu pour de l'arthrose, environ 2100, pour de la polyarthrite rhumatoïde (PR) et 1050, comme analgésique postopératoire. Plus de 8500 patients ont reçu une dose quotidienne d'au moins 200 mg (100 mg 2 f.p.j. ou 200 mg 1 f.p.j.), dont plus de 400, une dose de 800 mg (400 mg 2 f.p.j.). Environ 3900 patients ont pris ces doses durant 6 mois ou plus, environ 2300 les ont prises durant 1 an ou plus et 124 patients les ont reçues pendant 2 ans ou plus.

La population âgée a fait l'objet d'études sur CELEBEX. Sur l'ensemble des patients traités par CELEBEX au cours des essais cliniques, plus de 3300 (25 %) avaient de 65 à 74 ans, tandis qu'environ 1300 autres (10 %) avaient 75 ans ou plus. Même si on a noté une tendance plus élevée aux réactions indésirables chez les personnes âgées, on n'a constaté aucune différence importante en matière d'innocuité ou d'efficacité entre ces sujets et les plus jeunes. Dans les études endoscopiques qui ont porté sur plus de 800 patients âgés, le taux d'ulcération gastroduodénale n'a pas été différent de celui obtenu pour les patients plus jeunes. D'autres données cliniques n'ont pas davantage fait ressortir de différence de la réponse clinique entre les sujets âgés et les plus jeunes, bien que l'on ne puisse pas écarter la plus grande vulnérabilité de certains patients âgés.

Les essais cliniques qui comportaient une évaluation de la fonction rénale, d'après la filtration glomérulaire, le taux d'AUS et la créatininémie, de même que de la fonction plaquettaire, par la mesure du temps de saignement et de l'agrégation plaquettaire, n'ont pas fait ressortir de différence entre les volontaires âgés et les plus jeunes.

### Rapport d'effets indésirables soupçonnés

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada, par le biais du programme de pharmacovigilance canadien, recueille de l'information sur les effets indésirables graves et inattendus des médicaments. Si vous soupçonnez que vous présentez une réaction grave ou inattendue à ce médicament, vous

pouvez en informer le programme Canada Vigilance en appelant sans frais le 1-866-234-2345.



## Administration

### POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

#### Considérations posologiques

**Insuffisance hépatique :** Chez les patients présentant une dysfonction hépatique légère, on doit amorcer le traitement par les capsules CELEBEX à la dose la plus faible.

**Insuffisance rénale :** Aucun réglage posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une clairance de la créatinine > 30 mL/min.

CELEBEX est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir la rubrique **CONTRE-INDICATIONS**).

(voir la rubrique **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** de la monographie pour obtenir les renseignements complets sur les considérations posologiques.)

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Chez les sujets âgés, fragiles et affaiblis, on doit réduire la posologie au niveau le plus faible permettant de maîtriser les symptômes, et ajuster celle-ci au besoin (voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées**).

**Carence en CYP 2C9 :** On doit user de prudence si l'on prescrit le célécoxib à des patients dont on soupçonne ou dont on sait par leurs antécédents qu'ils métabolisent lentement les substrats de la CYP 2C9. Chez les patients, la dose maximale recommandée est de 100 mg par jour (voir la rubrique **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

#### Posologie recommandée et réglage posologique

**Chez l'adulte de 18 ans ou plus :** CELEBEX ne doit être utilisé qu'à la dose efficace la plus faible pour la durée de traitement la plus courte possible (voir la rubrique **CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

**Arthrose :** La dose quotidienne recommandée de CELEBEX est de 200 mg administrés en une dose unique ou fractionnés en 2 prises (100 mg 2 f.p.j.). La dose maximale est de 200 mg par jour.

**Polyarthrite rhumatoïde :** La dose initiale recommandée de CELEBEX est de 100 mg 2 f.p.j., laquelle peut ensuite passer à 200 mg 2 f.p.j., au besoin. La dose maximale est de 200 mg 2 f.p.j.

**Douleur aiguë :** La dose recommandée de CELEBEX est de 400 mg en une seule prise le premier jour, suivis de 200 mg 1 f.p.j., les jours suivants, durant 7 jours au maximum. On peut indiquer aux patients de prendre une dose additionnelle de 200 mg par jour, au besoin. La dose maximale est de 400 mg par jour pendant 7 jours tout au plus.

**Spondylarthrite ankylosante :** La dose quotidienne recommandée de CELEBEX est de 200 mg administrés en une dose unique ou fractionnés en deux prises (100 mg 2 f.p.j.). La dose maximale est de 200 mg par jour.

**Administration :** CELEBEX peut être pris avec ou sans aliments.

**Dose oubliée :** Les patients qui oublient une ou plusieurs doses de CELEBEX (célécoxib) ne doivent pas prendre une dose plus forte pour compenser la ou les doses oubliées, mais plutôt prendre la dose oubliée aussitôt que possible, puis prendre la dose suivante à l'heure habituelle.

### RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES SUR LE PRODUIT

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

##### Système cardiovasculaire

CELEBEX est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'utilisation de certains AINS est associée à une fréquence accrue de manifestations cardiovasculaires indésirables (comme un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral ou des accidents thrombotiques) qui peuvent être mortelles (voir la rubrique **EFFETS INDÉSIRABLES**). Le risque peut augmenter avec la dose et la durée d'utilisation. Les patients atteints de maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque cardiovasculaire peuvent être exposés à un risque accru (voir les rubriques **ESSAIS CLINIQUES, Innocuité cardiovasculaire - Essais cliniques en cours et Innocuité cardiovasculaire - Méta-analyse des études sur le traitement chronique**).

On doit faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit CELEBEX à des patients présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, de maladie vasculaire cérébrale ou de néphropathie, tels que ceux qui sont mentionnés ci-après (liste NON exhaustive) : hypertension; dyslipidémie / hyperlipidémie; diabète; insuffisance cardiaque (classe I de la NYHA); coronaropathie (athérosclérose); artériopathie périphérique; tabagisme; clairance de la créatinine < 60 mL/min ou 1 mL/sec.

L'emploi d'un AINS tel que CELEBEX peut provoquer de l'hypertension ou aggraver une hypertension préexistante, ce qui peut, dans un cas comme dans l'autre, augmenter le risque cardiovasculaire tel qu'il est décrit ci-dessus. Par conséquent, on doit mesurer régulièrement la tension artérielle des patients. Il faut envisager de mettre fin au traitement par CELEBEX si celui-ci entraîne l'apparition ou l'aggravation d'une hypertension.

Comme les autres AINS, CELEBEX peut provoquer de la rétention hydrique et de l'œdème, et pourrait exacerber l'insuffisance cardiaque par le jeu d'un mécanisme rénal (voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**,

## **Fonction rénale, Équilibre hydro-électrolytique.**

Chez les patients qui présentent un risque élevé de manifestation indésirable cardiovasculaire, d'autres stratégies de prise en charge QUI EXCLUENT l'utilisation des AINS devraient être envisagées en première intention. **Pour réduire au minimum le risque potentiel de manifestation cardiovasculaire indésirable, on recommande de prescrire la dose efficace la plus faible pour la durée de traitement la plus courte possible.**

Parmi 3 essais cliniques d'une durée approximative de 3 ans menés après répartition aléatoire, un essai a révélé une augmentation des complications cardiovasculaires graves (surtout des infarctus du myocarde) par rapport au placebo; cette augmentation était liée à la dose de CELEBREX et était décelable aux doses égales ou supérieures à 200 mg 2 f.p.j.

## **Fonction endocrinienne et métabolisme**

**Corticostéroïdes :** CELEBREX (célecocixib) n'est pas un substitut des corticostéroïdes et il NE TRAITE PAS l'insuffisance corticosurrénale. Le sevrage brusque des corticostéroïdes peut exacerber les manifestations d'une maladie répondant à la corticothérapie. Si on doit interrompre la corticothérapie chez un patient qui suit un traitement de longue durée, on doit prendre soin d'en diminuer graduellement la dose (voir la rubrique **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Glucocorticoides**).

## **Appareil digestif**

Il existe un risque continu de manifestations toxiques digestives graves (parfois mortelles), comme des ulcérations, de l'inflammation, des perforations, des obstructions et des hémorragies gastroduodénales annoncées ou non par des symptômes avant-coureurs, chez les patients traités par des AINS, y compris CELEBREX. Des troubles digestifs bénins, comme de la dyspepsie, sont courants et peuvent également se manifester en tout temps. Les professionnels de la santé doivent donc être vigilants à l'égard des ulcérations et des saignements chez les patients traités par CELEBREX, même si ces personnes n'ont pas d'antécédents de symptomatologie digestive. La plupart des cas de mortalité rapportés spontanément à la suite de manifestations digestives sont survenus chez des sujets âgés ou affaiblis; par conséquent, une attention particulière devrait être apportée au traitement de cette population. **Pour réduire au minimum le risque potentiel de manifestation digestive grave, on recommande de prescrire la dose efficace la plus faible pour la durée de traitement la plus courte possible.** Chez les patients à risque élevé, d'autres schémas de traitement ne comportant pas d'AINS devraient être envisagés (voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées**).

On recommande d'informer les patients des signes et des symptômes d'une réaction toxique digestive grave et de leur indiquer de cesser de prendre CELEBREX et de consulter immédiatement un médecin s'ils en observent l'apparition. La pertinence d'une surveillance périodique par des épreuves de laboratoire N'a PAS été démontrée, pas plus qu'elle n'a fait l'objet d'une évaluation appropriée. La plupart des patients éprouvant un effet indésirable grave touchant le tube digestif supérieur en cours de traitement ne présentent pas de symptômes. On a établi qu'environ 1 % des patients traités par les AINS durant 3 à 6 mois et environ 2 à 4 % de ceux traités durant 1 an subissent des ulcères, des hémorragies macroscopiques ou des perforations du tube digestif supérieur attribuables aux AINS. Cette tendance se maintient avec la poursuite du traitement; la probabilité de manifestation digestive grave augmente donc avec la durée du traitement. Néanmoins, le traitement de courte durée n'est pas pour autant dénué de risque de manifestation digestive grave.

On doit faire preuve de prudence en prescrivant CELEBREX à des patients qui ont des antécédents d'ulcère gastroduodénaux ou d'hémorragies digestives. Les études ont en effet montré que, s'ils prennent des AINS, ces patients sont exposés à un risque d'hémorragie digestive plus de 10 fois supérieur à celui des patients qui n'ont ni l'un ni l'autre de ces facteurs de risque. Parmi les autres facteurs de risque d'ulcération et d'hémorragie digestives, mentionnons également une infection à *Helicobacter pylori*, le vieillissement, un traitement prolongé par un AINS, une consommation excessive d'alcool, le tabagisme, un mauvais état de santé général et l'emploi concomitant d'un médicament appartenant à l'une des classes suivantes : anticoagulants (p. ex., la warfarine); antiplaquetaires (p. ex., l'AAS, le clopidogrel); corticostéroïdes pour administration orale (p. ex., la prednisone); et inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) (p. ex., le citalopram, la paroxétine, la fluoxétine, la sertraline).

Rien ne prouve de façon concluante que l'administration concomitante d'un antagoniste des récepteurs H2 de l'histamine, d'un antacide, ou des deux, prévienne l'apparition d'effets indésirables digestifs, ni qu'elle permette de poursuivre le traitement par CELEBREX advenant de tels effets.

Au cours des essais cliniques, l'administration de CELEBREX (célecocixib) a été accompagnée d'une faible fréquence d'ulcération gastroduodénales et d'effets indésirables graves sur les voies digestives (voir la rubrique **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables survenus au cours des essais cliniques sur l'arthrite**). Lors d'une étude prospective portant sur les résultats à long terme menée chez des patients arthrosiques et polyarthritiques (étude CLASS ou *Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study*), on n'a relevé aucune différence significative quant à la fréquence des complications ulcéreuses entre les patients qui avaient reçu CELEBREX à une dose supérieure aux doses thérapeutiques (400 mg, 2 f.p.j.) et qui prenaient concomitamment de l'AAS (n = 882), et les patients des deux groupes de comparaison traités par 800 mg d'ibuprofène, 3 f.p.j., et 75 mg de diclofénac, 2 f.p.j., respectivement. La fréquence des complications ulcéreuses et des ulcères symptomatiques était plus faible chez les patients du groupe CELEBREX que chez les patients du groupe ibuprofène ne prenant pas d'AAS (voir la **PARTIE II, sous la rubrique ESSAIS CLINIQUES, Études spéciales**). Au cours des essais de comparaison avec un agent actif, on a obtenu avec toutes les doses de CELEBREX un taux d'ulcération gastroduodénales vérifiées par endoscopie inférieur à celui de l'AINS comparé. En ce qui a trait aux essais comparatifs avec placebo, les taux obtenus étaient similaires (voir la rubrique **ESSAIS CLINIQUES, Études endoscopiques**).

**Des mises en garde et des précautions additionnelles sont associées aux aspects suivants :** Appareil génito-urinaire, Hématologie, notamment anticoagulants.

Voir la rubrique **ESSAIS CLINIQUES, Études spéciales, Fonction plaquettaire de la monographie pour obtenir les renseignements complets sur les mises en garde et les précautions**.

**Effets antiplaquetaires :** Les AINS inhibent l'agrégation des plaquettes et il a été démontré qu'ils prolongent la durée du temps de saignement chez certains patients. Contrairement à l'acide acétylsalicylique (AAS), leur effet sur la fonction plaquettaire est réversible; cet effet est aussi quantitativement moins important et de moindre durée. À la posologie recommandée, CELEBREX ne semble pas inhiber l'agrégation des plaquettes (voir la rubrique **ESSAIS CLINIQUES, Études spéciales, Fonction plaquettaire**).

L'efficacité de CELEBREX et des autres AINS en tant qu'agents antiplaquetaires n'a pas été démontrée; par conséquent, ils NE DOIVENT PAS être substitués à l'AAS ni à d'autres agents antiplaquetaires pour la prophylaxie des maladies thromboemboliques cardiovasculaires. Les traitements antiplaquetaires (p. ex., l'AAS) NE DOIVENT PAS être interrompus. Certaines données indiquent que l'emploi d'un AINS en concomitance avec l'AAS peut considérablement atténuer les effets cardioprotecteurs de l'AAS (voir la rubrique **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, L'acide acétylsalicylique [AAS] et les autres AINS**).

La prise concomitante de CELEBREX et de faibles doses d'AAS augmente le risque d'ulcération et d'autres complications gastro-intestinales.

**Dyscrasies sanguines :** Bien que rares, les dyscrasies sanguines (telles que neutropénie, leucopénie, thrombopénie, anémie aplasique et agranulocytose) qui se produisent avec un traitement par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) risquent d'avoir de graves conséquences.

Consulter la monographie pour obtenir les renseignements complets sur les dyscrasies sanguines.

## **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

Des augmentations à la limite de la normale peuvent se produire dans les résultats d'une ou de plusieurs épreuves de la fonction hépatique (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines) chez environ 15 % des patients traités par un AINS. Il peut arriver que ces anomalies s'accroissent, restent essentiellement inchangées ou disparaissent avec la poursuite du traitement.

Au cours des essais cliniques comparatifs portant sur CELEBREX, la fréquence des hausses à la limite de la normale dans les résultats des épreuves hépatiques s'est située à 6 % dans le cas de CELEBREX et à 5 % dans le cas du placebo. Environ 0,2 % des patients traités par CELEBREX et 0,3 % des témoins recevant un placebo ont présenté des hausses notables des taux d'ALAT et d'ASAT.

Le patient qui présente des symptômes ou des signes d'insuffisance hépatique, ou dont les épreuves révèlent des anomalies, devra être suivi étroitement afin de dépister toute réaction hépatique plus grave qui pourrait survenir durant le traitement par CELEBREX. On a rapporté des réactions hépatiques graves associés aux AINS, incluant

CELEBREX, notamment dans des cas de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique (ayant causé la mort ou nécessité une greffe de foie) ainsi que des cas d'hépatite fulminante (ayant causé la mort) et d'ictère.

Bien que de telles réactions soient rares, on devra cesser le traitement par CELEBREX si les anomalies des résultats des épreuves hépatiques persistent ou s'aggravent, si des signes et des symptômes évocateurs d'une hépatopathie (p. ex. ictère) se déclarent, ou encore, en cas de manifestations générales (p. ex., éosinophilie associée à une éruption cutanée, etc.) (voir la rubrique **CONTRE-INDICATIONS**).

S'il est nécessaire de prescrire ce médicament en présence d'une altération de la fonction hépatique, le traitement devra être administré sous étroite surveillance.

Les réactions d' hypersensibilité suivantes peuvent se produire après un traitement par CELEBREX : allergies aux sulfamides, réactions anaphylactoides, intolérance à l'acide acétylsalicylique (AAS) et réaction croisée.

Voir les rubriques **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** de la monographie pour obtenir les renseignements complets sur les réactions d' hypersensibilité.

Lorsque l'on prescrit CELEBREX, on doit tenir compte des mises en garde et précautions relatives aux infections, à la fonction neurologique, à l'ophtalmologie, à la fonction rénale, notamment aux néphropathies graves et à l'équilibre hydro-électrolytique, à l'appareil respiratoire, à la fonction sexuelle et reproductive et à la peau.

Voir les rubriques **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** de la monographie pour obtenir les renseignements complets à ce sujet.

## **Surveillance et épreuves de laboratoire**

**Système cardiovasculaire :** (Hypertension) : On doit surveiller régulièrement la tension artérielle durant le traitement par CELEBREX.

**Système hématopoïétique :** On doit vérifier régulièrement l'hémoglobémie, l'hématocrite et la numération globulaire des patients qui suivent un traitement de longue durée par un AINS, y compris CELEBREX, au moindre signe ou symptôme d'anémie ou de perte sanguine.

L'administration concomitante de CELEBREX et de warfarine commande une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN).

**Fonction hépatique :** Les patients qui présentent des symptômes ou des signes d'insuffisance hépatique, ou dont les épreuves de la fonction hépatique révèlent des anomalies, devront être suivis étroitement afin de dépister toute réaction hépatique plus grave qui pourrait survenir durant le traitement par CELEBREX. On devra cesser le traitement par CELEBREX si les anomalies des résultats des épreuves de la fonction hépatique persistent ou s'aggravent.

**Fonction rénale :** On doit surveiller la fonction rénale (créatinémie et teneur du sang en urée, etc.) des patients à risque élevé, tels les sujets âgés, les patients atteints d'une néphropathie avancée, de maladie cardiovasculaire ou de diabète, de même que chez les patients qui reçoivent concomitamment des diurétiques et des inhibiteurs de l'ECA (voir la rubrique **CONTRE-INDICATIONS**). On devra cesser le traitement par CELEBREX si les anomalies des résultats des épreuves de la fonction rénale persistent ou s'aggravent.

On doit mesurer régulièrement le taux des électrolytes comme la kaliémie chez les patients qui suivent un traitement de longue durée par un AINS, y compris CELEBREX, au moindre signe ou symptôme de néphropathie.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Effets indésirables survenus au cours des essais cliniques sur l'arthrite, présentés dans la demande d'homologation originale**

Les effets indésirables les plus courants survenus chez  $\geq 2$  % des patients traités par CELEBREX étaient les céphalées (15,8 % vs 20,2 % avec le placebo), les infections des voies respiratoires supérieures (8,1 % vs 6,7 % avec le placebo), la dyspepsie (8,8 % vs 6,2 % avec le placebo), la diarrhée (5,6 % vs 3,8 % avec le placebo) et la douleur abdominale (4,1 % vs 2,8 % avec le placebo). Consulter le tableau 1 sous la rubrique **EFFETS INDÉSIRABLES** de la monographie pour obtenir les renseignements complets sur les effets indésirables.

### **Taux d'abandon et d'effets cardiovasculaires indésirables graves observés durant l'essai CLASS**

On a étudié les taux d'abandon en raison d'effets indésirables et la fréquence de certains effets indésirables graves (c'est à dire ceux ayant nécessité une hospitalisation, ayant mis la vie du patient en danger ou étant jugés notables sur le plan médical) observés lors de cette étude. On n'a constaté aucune différence notable entre les groupes de traitement quant à la fréquence d'effets indésirables graves. Consulter le tableau 2 sous la rubrique **EFFETS INDÉSIRABLES de la monographie pour obtenir les renseignements complets sur les effets indésirables**. Le tableau d'effets indésirables observés durant l'essai CLASS était similaire à ceux rapportés lors des essais sur l'arthrite. Voir la rubrique **EFFETS INDÉSIRABLES de la monographie pour obtenir les renseignements complets sur les effets indésirables survenus chez 0,1 à 1,9 % des patients de l'essai CLASS**.

### **Effets indésirables signalés durant les essais sur la spondylarthrite ankylosante**

En tout, 896 patients ont été traités par CELEBREX durant des essais comparatifs contre placebo et agents actifs sur la spondylarthrite ankylosante d'une durée maximale de 12 semaines. CELEBREX a également fait l'objet d'une étude de prolongation ouverte de longue durée (d'au plus 2 ans) auprès de 215 patients atteints de spondylarthrite ankylosante. La dose quotidienne moyenne administrée était de 200 mg. Dans l'ensemble, les effets indésirables signalés pendant les essais sur la spondylarthrite ankylosante ont été les mêmes que ceux signalés durant les essais sur l'arthrite. Le pourcentage de patients faisant de l'hypertension (6,1 %) et ayant éprouvé des manifestations gastro-intestinales graves (3,7 %) a été plus élevé lors de l'étude de prolongation que durant les essais de 12 semaines (0,7 % et 0,0 %, respectivement). Les troubles gastro-intestinaux le plus souvent signalés durant l'étude de prolongation et les essais de 12 semaines ont été la diarrhée (15,0 % vs 4,5 %, respectivement), la douleur épigastrique (13,6 % vs 3,8 %), la dyspepsie (9,8 % vs 3,7 %), la nausée (5,6 % vs 2,8 %) et la douleur abdominale (5,6 % vs 1,5 %). Le pourcentage de patients ayant éprouvé des troubles cardiovasculaires (1,4 %) durant l'étude de prolongation a été semblable à celui observé lors de l'essai CLASS.

### **Effets indésirables signalés durant les essais sur l'algésie et la dysménorrhée**

Environ 1700 patients ont été traités par CELEBREX durant des essais sur l'algésie et la dysménorrhée. Les effets indésirables signalés ont été semblables à ceux observés durant les essais sur l'arthrite. L'ostéite alvéolaire (alvéolite) est le seul nouvel effet indésirable rapporté à l'issue des essais sur la douleur causée par une chirurgie buccale.

Les nausées, les vomissements, les céphalées, les étourdissements et la fièvre ont été les effets indésirables les plus souvent signalés par les quelque 700 patients traités par CELEBREX lors des essais sur la douleur consécutive à une chirurgie générale et à une chirurgie orthopédique.

Voir la rubrique **Effets indésirables signalés durant les essais sur l'algésie et la dysménorrhée de la monographie pour obtenir les renseignements complets sur les effets indésirables**.

### **Effets indésirables graves de nature cardiovasculaire : essais portant sur un traitement de longue durée chez des patients atteints de polyposse adénomateuse sporadique**

Deux essais ont été menés chez des patients atteints de polyposse adénomateuse sporadique traités par le célecocixib : l'essai APC (*Adenoma Prevention with Celecoxib*) et l'essai PreSAP (*Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps*). Dans l'essai APC, on a observé une augmentation fonction de la dose de l'incidence du paramètre d'évaluation composé de la mort d'origine cardiovasculaire, de l'infarctus du myocarde et de l'accident vasculaire cérébral (évalués de façon indépendante) dans le groupe célecocixib comparativement au groupe placebo, au cours d'un traitement de 3 ans. Les résultats de l'essai PreSAP n'ont pas révélé d'augmentation statistiquement significative du risque associé aux manifestations cardiovasculaires composant ce même paramètre d'évaluation.

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

Parmi les manifestations indésirables rapportées depuis la commercialisation de CELEBREX, on compte les céphalées, les nausées et une arthralgie, ainsi que certaines réactions très rares (< 1/10 000, y compris des cas isolés). Comme ces manifestations sont déclarées spontanément au sein d'une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence avec certitude ou d'établir clairement un lien de causalité avec CELEBREX. Voir la rubrique **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit de la monographie pour obtenir les renseignements complets à ce sujet**.

Des cas d'hémorragie grave (parfois fatale) ont été signalés, surtout chez des patients âgés, associés à une prolongation du temps de Quick chez des patients traités par CELEBREX et la warfarine ou des médicaments

similaires en concomitance. Voir la rubrique **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** de la monographie pour obtenir les renseignements complets sur les effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

**D'ordre général** : La biotransformation du célécoxib s'exerce principalement sous la médiation de l'enzyme 2C9 du cytochrome P450 dans le foie (parmi les médicaments d'usage courant qui sont également des substrats ou des inhibiteurs de l'enzyme 2C9 du cytochrome P450, on trouve la warfarine, la fluoxétine, le fluconazole, la phénytoïne et le tolbutamide). On doit donc faire preuve de prudence en cas d'administration concomitante de célécoxib et de médicaments dont on sait qu'ils inhibent cette enzyme. De plus, on doit user de prudence si l'on prescrit le célécoxib à des patients dont on soupçonne ou dont on sait par leurs antécédents qu'ils métabolisent lentement les substrats de la CYP 2C9, puisque la clairance métabolique plus lente chez les patients risque d'augmenter anormalement la concentration du médicament dans le plasma. Il faut donc envisager d'amorcer le traitement en administrant la moitié de la dose la plus faible recommandée.

Les études in vitro révèlent que le célécoxib, bien qu'il ne soit pas un substrat, exerce une inhibition relativement légère de l'enzyme 2D6 du cytochrome P450. Certaines interactions in vivo avec les médicaments dont la biotransformation dépend de cette même enzyme sont donc possibles.

Les études in vitro indiquent que le célécoxib n'est pas un inhibiteur des enzymes 2C9, 2C19 ni 3A4 du cytochrome P450.

### Interactions médicament-médicament

On n'a constaté aucune interaction médicament-médicament de portée clinique avec la phénytoïne, le tolbutamide, le glyburide ni le kétoconazole. Il existe un risque d'interaction avec la warfarine, le lithium et le fluconazole. Consulter la monographie. Les AINS peuvent diminuer les effets antihypertenseurs des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). On doit porter attention à la possibilité d'une telle interaction. À l'exception de l'utilisation de l'AAS à faible dose en prophylaxie cardiovasculaire, l'utilisation concomitante de CELEBEX et de tout autre AINS N'EST PAS RECOMMANDÉE en raison de l'absence d'effet synergique bénéfique démontré résultant d'une telle association et du risque additionnel d'effets indésirables que celle-ci comporte. Il faut tenir compte des mises en garde générales sur les AINS. Consulter la monographie pour obtenir les renseignements complets sur les interactions médicament-médicament.

## ESSAIS CLINIQUES

### Études spéciales

#### Innocuité cardiovasculaire – Essais cliniques en cours

Des données d'innocuité préliminaires tirées de 3 essais portant sur un traitement de longue durée par CELEBEX chez des patients atteints de polyposse adénomateuse sporadique ou présentant une prédisposition à la maladie d'Alzheimer sont disponibles. Voir la rubrique **Essais cliniques** de la monographie pour obtenir les renseignements complets sur les études spéciales.

#### Innocuité cardiovasculaire – Méta-analyse des études sur le traitement chronique

Aucun essai clinique comparatif spécialement conçu pour évaluer l'innocuité cardiovasculaire du traitement chronique par CELEBEX n'a été réalisé. Toutefois, on a mené une méta-analyse des données sur l'innocuité tirées de 41 essais cliniques maintenant terminés et dont la durée allait jusqu'à 1 an, ce qui représente un total de 44 308 patients (24 933 patients [56,3 %] ayant reçu CELEBEX, 13 990 patients [31,6 %] ayant reçu un AINS, 4057 patients [9,2 %] ayant reçu un placebo et 1328 patients [3,0 %] ayant reçu du rofécoxib). Dans le cadre de cette analyse, la fréquence du paramètre d'évaluation combiné (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel et accident vasculaire cérébral non mortel) s'est révélée semblable pour le traitement par CELEBEX (n = 19 773) et pour celui par un AINS non sélectif (n = 13 990) (RR = 0,86, IC à 95 % : 0,59-1,26). Ce schéma de manifestations s'est maintenu, que les patients aient utilisé ou non de l'AAS (à 325 mg). En outre, la fréquence du paramètre d'évaluation combiné (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel et accident vasculaire cérébral non mortel) s'est chiffrée à 0,31 % pour CELEBEX (n = 7462) et à 0,20 % pour le placebo (n = 4057) (RR = 1,26, IC à 95 % : 0,57-2,80). Ce schéma de manifestations s'est maintenu que les patients aient utilisé ou non de l'AAS (à 325 mg). Voir la rubrique **Essais cliniques** de la monographie pour obtenir les renseignements complets sur les études spéciales.

Consulter la monographie pour obtenir les renseignements complets sur les essais cliniques.

## STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).

## PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

La capsule CELEBEX (célécoxib) dosée à 100 mg, en gélatine dure, blanche à blanc cassé, a une bande d'encre bleue portant l'inscription « 100 » à un bout et une bande d'encre bleue portant l'inscription « 7767 » à l'autre bout. Flacons de 100 et de 500 capsules.

La capsule CELEBEX dosée à 200 mg en gélatine dure, blanche à blanc cassé, a une bande d'encre dorée portant l'inscription « 200 » à un bout et une bande d'encre dorée portant l'inscription « 7767 » à l'autre bout. Flacons de 100 et de 500 capsules.

**Composition** : Les capsules CELEBEX dosées à 100 et à 200 mg contiennent les excipients suivants : croscarmellose sodique, lactose monohydraté, laurylsulfate sodique, polyvidone et stéarate de magnésium. L'enveloppe de la capsule est constituée de gélatine et renferme du dioxyde de titane [E171] et des colorants alimentaires (oxyde ferrique [E172] pour la capsule à 200 mg et indigotine [E132] pour la capsule à 100 mg).

**Surdosage** : Aucun cas de surdosage n'a été signalé avec CELEBEX durant les essais cliniques. Chez 12 patients, l'administration de doses allant jusqu'à 2400 mg/jour pendant une période pouvant atteindre 10 jours n'a entraîné aucune toxicité grave.

Monographie fournie sur demande par Pfizer Canada Inc. ([www.pfizer.ca](http://www.pfizer.ca)).

Pfizer Canada Inc.  
17300, autoroute Transcanadienne  
Kirkland (Québec)  
H9J 2M5

CÉLÉCOXIB  
**CELEBEX**<sup>MD</sup>



Ensemble, vers un monde en meilleure santé™

©2010

Pfizer Canada Inc.      <sup>MD</sup>Pfizer Inc, utilisée sous licence  
Kirkland (Québec)      CELEBEX<sup>MD</sup>, G. D. Searle LLC  
H9J 2M5                      Pfizer Canada Inc., licencié



Membre





## Résumé des renseignements posologiques



## Critères de sélection des patients

CLASSE THÉRAPEUTIQUE : Antinéoplasique

### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

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

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

### CONTRE-INDICATIONS

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

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

### POPULATIONS PARTICULIÈRES

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

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

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

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

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

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

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

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

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



## Renseignements relatifs à l'innocuité

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

#### Importantes mises en garde et précautions

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La neurotoxicité périphérique sensorielle attribuable à ELOXATIN® doit faire l'objet d'une surveillance étroite, notamment lorsque ce produit est administré en concomitance avec d'autres médicaments associés à une toxicité neurologique particulière (voir l'encadré Importantes mises en garde et précautions, la section EFFETS INDÉSIRABLES et la sous-section Surveillance et épreuves de laboratoire ci-après). À l'heure actuelle, on ne connaît pas les facteurs de risque qui prédisposent davantage certains patients à la neuropathie.

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

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

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

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

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

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

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

## EFFETS INDÉSIRABLES

### Aperçu des effets indésirables du médicament

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **Neuropathie périphérique sensorielle :**

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

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

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

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

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

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

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

#### **Réactions allergiques :**

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

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

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

#### **Fonction hépatique/biliaire :**

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

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

#### **Appareil digestif :**

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

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

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

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

*Rares (≥ 0,01 %, < 0,1 %) :* surdité

#### **Système immunitaire :**

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

#### **Métabolisme :**

Hypomagnésémie

#### **Appareil locomoteur :**

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

#### **Système nerveux :**

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

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

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

Rares ( $\geq 0,01\%$ ,  $< 0,1\%$ ) : dysarthrie, signe de Lhermitte, réduction des réflexes tendineux  
 Très rares ( $< 0,01\%$ ) : On a signalé la présence de symptômes évoquant le syndrome de Guillain-Barré. Aucun lien causal n'a cependant été établi entre la survenue de ces manifestations et l'emploi d'ELOXATIN®.  
 Très rares ( $< 0,01\%$ ) : On a signalé dans la littérature médicale un cas d'encéphalopathie postérieure réversible chez 1 patient traité par l'oxaliplatine en association avec le 5-FU/LV, bien que le lien de causalité n'ait pu être établi avec certitude.

#### Fonction rénale :

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

#### Anomalies érythrocytaires :

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

#### Appareil respiratoire :

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

#### Peau :

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

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

#### Système vasculaire :

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

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

#### Yeux et fonction visuelle :

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

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

### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

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

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

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

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

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

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

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



## Administration

### POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### Considérations posologiques

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

### Posologie recommandée et ajustement posologique

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

#### Jour 1 :

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

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

#### Jour 2 :

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

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

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

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

#### Appareil digestif :

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

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

#### Système sanguin :

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

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

#### Système nerveux :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### ADMINISTRATION

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

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

ELOXATIN® s'administre en perfusion i.v.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### RECONSTITUTION

##### POUDRE LYOPHILISÉE ELOXATIN®

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

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

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

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

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

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

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

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

##### SOLUTION AQUEUSE ELOXATIN®

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

#### Dilution préalable à la perfusion

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

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

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

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

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

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

##### POUDRE LYOPHILISÉE ELOXATIN®

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

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

##### SOLUTION AQUEUSE ELOXATIN®

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

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

#### Incompatibilités

- NE PAS administrer le produit non dilué.

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

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

### Élimination

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



## Références des études

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

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

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

### RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES SUR LE PRODUIT

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

\* SRE : système réticuloendothélial.

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

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

**Systèmes nerveux central et périphérique :** étourdissements

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

**Troubles mentaux :** insomnie

**Appareil respiratoire :** toux

**Fonction visuelle :** larmoiement

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

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

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

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

La fréquence des décès, toutes causes confondues, survenus durant les 30 premiers jours de traitement, s'est établie à 3 % chez les patients ayant reçu l'association ELOXATIN® et 5-FU/LV, à 5 %, chez ceux ayant reçu l'association irinotécan et 5-FU/LV et à 3 %, chez les patients ayant reçu l'association ELOXATIN® et irinotécan. Les décès survenus dans les 60 jours suivant le début du traitement ont été de l'ordre de 2 % dans le groupe traité par l'association ELOXATIN® et 5-FU/LV, de 5 %, dans le groupe traité par l'association irinotécan et 5-FU/LV et de 3 %, dans le groupe traité par l'association ELOXATIN® et irinotécan. Les décès survenus dans les 60 jours suivant le début du traitement dans le groupe traité par l'association ELOXATIN® et 5-FU/LV ont été attribués à l'évolution de la maladie, à la déshydratation ou à un déséquilibre électrolytique et à l'insuffisance hépatique. Les effets indésirables suivants ont été signalés plus fréquemment chez les patients d'au moins 65 ans recevant l'association ELOXATIN® et 5-FU/LV : symptômes constitutionnels, fatigue, anorexie, déshydratation, leucopénie, douleurs locomotrices, syncope et troubles pulmonaires.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Troubles hémorragiques :** rectorragie

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

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

**Système nerveux :** syncope, vertiges

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Organisme entier — Troubles généraux : ascites

Système cardiovasculaire — Troubles généraux : oedème

Systèmes nerveux central et périphérique : ataxie

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

Troubles de la fréquence et du rythme cardiaque : tachycardie

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

Appareil locomoteur : douleurs osseuses

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

Appareil respiratoire : pneumonie

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

Fonction visuelle : troubles de la vision, conjonctivite

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

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Patients ayant reçu un traitement adjuvant du cancer du côlon

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Patients ayant reçu un traitement préalable du cancer colorectal métastatique

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

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

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

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

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

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

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

## SURDOSAGE

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

## STABILITÉ ET CONSERVATION

POUDRE LYOPHILISÉE ELOXATIN®

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

SOLUTION AQUEUSE ELOXATIN®

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

## DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

La manipulation de cet agent cytotoxique par le personnel médical commande un ensemble de précautions permettant d'assurer la protection de l'utilisateur et de son environnement. Si la poudre, la solution reconstituée, le concentré ou la solution pour perfusion ELOXATIN® entre en contact avec la peau, laver à fond la région touchée avec de l'eau sans délai. En cas de contact avec une muqueuse, laver à fond avec de l'eau sans délai. Il faut prendre en considération la façon de manipuler et d'éliminer convenablement les antinéoplasiques. Plusieurs recommandations à ce sujet ont été publiées (voir la section Références dans la monographie complète : AMA Council Report 1985, ASHP 1990, DNS 1988 et 1999, OSHA 1986); cependant, les auteurs ne s'entendent pas tous sur la nécessité ou la pertinence des procédures recommandées.

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

POUDRE LYOPHILISÉE ELOXATIN®

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

SOLUTION AQUEUSE ELOXATIN®

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

Veillez trouver la monographie de produit complète sur le site [www.sanofi-aventis.ca](http://www.sanofi-aventis.ca) ou en communiquant avec sanofi-aventis Canada Inc., 2150, boul. St-Elzéar Ouest, Laval (Québec) H7L 4A8, au 1-800-265-7927. Copyright © 2009 sanofi-aventis. Tous droits réservés. sanofi-aventis Canada Inc., Laval (Québec) H7L 4A8

**Eloxatin**  
OXALIPLATINE pour injection

CDN.OXA.09.04.01F

CCP\*

Membre R&D

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

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

## Nous aussi.

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

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

**sanofi pasteur**

La division vaccins du Groupe sanofi-aventis.



**sanofi aventis**

L'essentiel c'est la santé.

# Deux contextes... Pensez à ELOXATIN®

## Schéma FOLFOX4\* a démontré

Dans le traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III (vs le schéma 5-FU/LV)<sup>1,2†</sup> :

### Amélioration de la survie sans maladie

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

### Amélioration quantitative de la survie globale

(72,9 % vs 68,3 % [risque relatif : 0,80; IC de 95 % - 0,66 - 0,96] après 6 ans)

Dans le traitement du cancer colorectal métastatique chez les patients n'ayant reçu aucun traitement préalable (vs le schéma IFL)<sup>1,2†</sup> :

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

(8,7 mois [n = 267] vs 6,9 mois [n = 254]; p = 0,0014)

### Prolongation de la survie globale médiane

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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