



Prix Hippocrate 2011 - Appel de candidatures voir page 10

LE PATIENT

LE SEUL MAGAZINE DU MÉDECIN ET DU PHARMACIEN

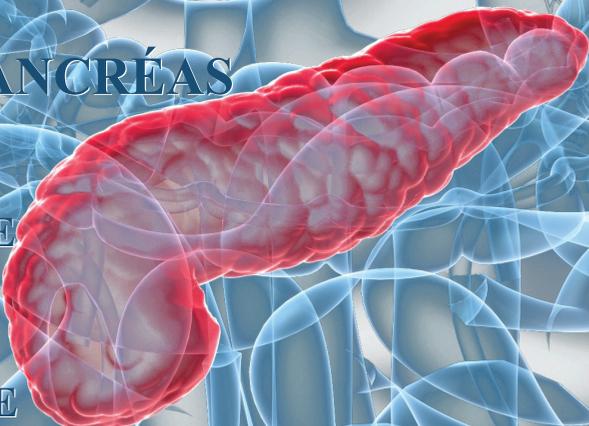
**CAHIER MÉDECINE
NUCLÉAIRE 2011**

**RENCONTRE AU SOMMET
MARTIN BEAUMONT**

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL DU CSSS DE SEPT-ÎLES
ET DU CSSS DE LA BASSE CÔTE-NORD.

**LE CANCER DU PANCRÉAS
MÉTASTATIQUE
ET SON TRAITEMENT
PAR CHIMIOTHÉRAPIE**

**LE QUÉBEC À L'HEURE
DES CHOIX DIFFICILES**



AVRIL
VOL 5 • NO 2

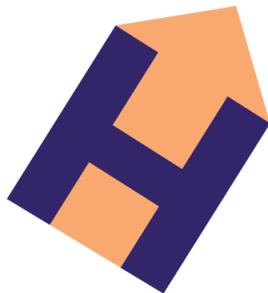
5,95\$



Société canadienne des postes. Envoi de publications
canadiennes. Contrat de vente n° 40011190.

**LES AVANCÉES
MÉDICO-PHARMACOLOGIQUES**

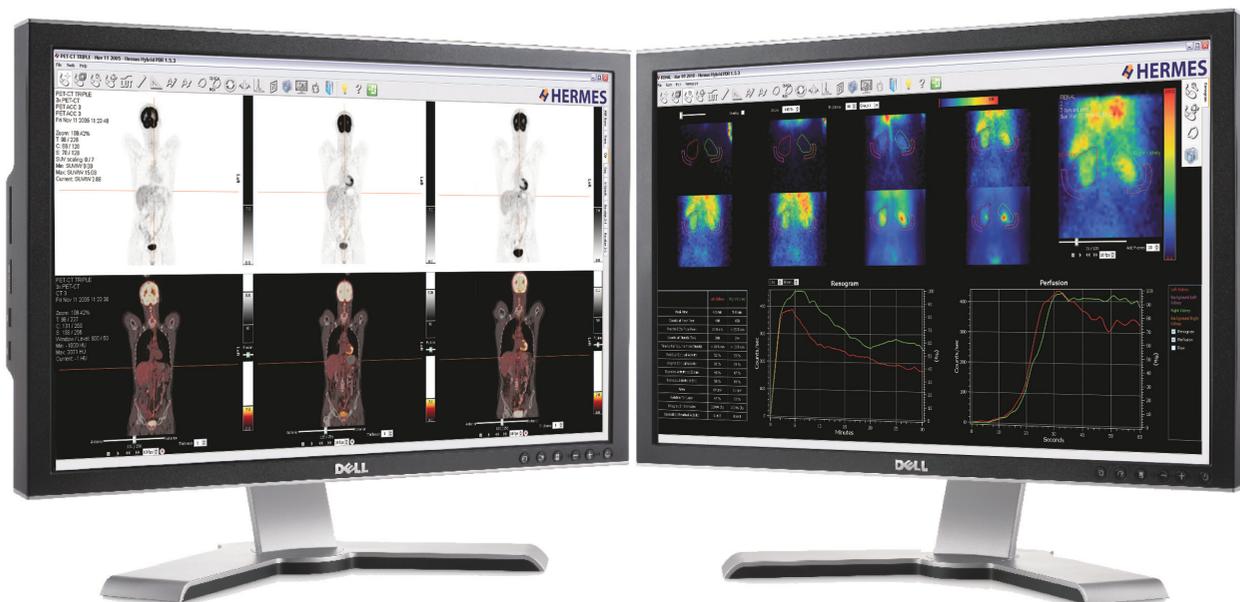




HERMES

HERMES MEDICAL SOLUTIONS

SOLUTIONS TECHNOLOGIQUES DE POINTE EN MÉDECINE NUCLÉAIRE ET EN IMAGERIE MOLÉCULAIRE MULTIMODALITÉ (TEP-TDM/SPECT-TDM/TDM-IRM)



EXPÉRIENCE Fondé en 1976 à Stockholm en Suède, **HERMES** s'impose comme leader de l'industrie comptant plus de 30 ans d'excellence en **Imagerie Médicale**.

INNOVATION **HERMES** fut la première compagnie à développer et offrir commercialement un logiciel pour la reconstruction SPECT en 1978 et également un logiciel de recalage (fusion) d'images en 1992. **HERMES** se démarque toujours comme leader du marché grâce au développement de logiciels avancés d'imagerie destinés aux environnements cliniques et de recherches.

QUALITÉ Tous les logiciels **HERMES** sont approuvés par la FDA (E-U), MDD (Europe), SFDA (Chine) et CMDCAS (Canada). **HERMES** est conforme à HIPAA, aux lois sur la propriété privée de l'Union Européenne et rencontre les normes FDA 21 CFR Part 11 pour les essais cliniques.

GLOBALITÉ
Avec son siège social de Stockholm et ses bureaux locaux de Londres, Chicago, Montréal et Shanghai
La compagnie **HERMES** s'étend sur 6 continents dans 25000 établissements de santé dans plus de 40 pays à travers le globe.

SPECIALISATION **HERMES** offre des solutions personnalisées, clés en main, pour l'imagerie médicale incluant une connectivité transparente, une plateforme d'analyse et de visualisation unique, un archivage en format natif et/ou DICOM, la lecture à distance et une intégration PACS complète permettant un flux de travail efficace pour votre département de Médecine Nucléaire.

NEUTRALITÉ **HERMES** est une entreprise neutre par rapport aux divers fabricants de l'industrie. Cette plateforme unique permet le maintien de l'intégrité des données provenant de tous les fabricants, vous allouant toute la latitude voulue lors de votre choix de prochaine caméra ou système PACS.

ORIENTATION-CLIENTÈLE Tous les logiciels **HERMES** peuvent être personnalisés afin de répondre aux besoins spécifiques de votre département d'imagerie. Les fonctionnalités **HERMES** peuvent être configurées sur place ou avec notre équipe de support à la clientèle à distance afin de vous assister rapidement et efficacement.

www.hermesmedical.com

Hermes Solutions Médicales Canada inc. 1010 Sherbrooke Ouest, Suite 1800, Montréal, Québec, Canada H3A 2R7

Tél: (877) 666-5675 Téléc: (514) 288-1430 support.ca@hermesmedical.com

Hermes Medical Solutions AB
Skeppsbron
111 30 Stockholm, Suède
Tél: +46 (0)8 19 03 25
Téléc: +46 (0)8 18 43 54

Hermes Medical Solutions Ltd.
Grove House, 2 Orange Street
Londres WC2H 7DF, R-U
Tél: +44 (0)20 31 78 58 90
Téléc: +44 (0)20 31 78 61 01

Hermes Medical Solutions Inc.
200 West Madison, Suite 940
Chicago, IL 60606, USA
Tél: (866) HERMES-2 (sans frais)
Tél: (312) 419 7050
Téléc: (312) 419 7055

Hermes Information Science
Technology Ltd.
201, Zhao Jia Bang Road
Shanghai 200032
P.R. Chine
Tél: +86 21 64 17 56 18
Téléc: +86 21 62 49 00 57

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.
 Hussein Fadlallah M.D.

Collaborateurs

Albert Moghrabi, MD, FRCPC
 Jean-Marc Villemare, MD, FRCP, Nucléiste
 Patrice Deslauriers, MD, Nucléiste
 Grégoire Blais, MD, CSPQ, Nucléiste
 Raymond Taillefer, MD, ABNM, FRCP
 Bernard Songy, MD, MSC, Nucléiste et cardiologue
 France Hamelin, TMN
 Daniel Tétreault, TMN
 Mélanie Gignac, TMN
 Louis Laflamme, MD FRCP(c)
 Michel Leblanc, MD, RCPSC, ABNM
 Michel Picard, MD, FRCP

Journalistes / Chroniqueurs

Nicole Charest
 Denis Durand
 Marie-Claude Roy

Correction-révision

Marie-Pierre Gazeille

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

6 numéros (1 an)
 Canada : 30 \$ par année
 International : 46 \$ (cdn) par année

Pour vous abonner

Par correspondance :
 132, De La Rocque
 St-Hilaire QC J3H 4C6
 Par téléphone (sans frais) :
 1-800-561-2215

Le Patient est publié six 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

Nous reconnaissons l'appui financier du gouvernement du Canada par l'entremise du Fonds du Canada pour les périodiques (FCP) pour nos activités d'édition.

SOMMAIRE

4 LES AVANCÉES MÉDICO-PHARMACOLOGIQUES

8 RENCONTRE AU SOMMET MARTIN BEAUMONT

10 LE PRIX HIPPOCRATE 2011

11 LE QUÉBEC À L'HEURE DES CHOIX DIFFICILES

16 LE CANCER DU PANCRÉAS MÉTASTATIQUE ET SON TRAITEMENT PAR CHIMIOTHÉRAPIE

20 LA VALLÉE DE NAPA - VERTE ET DYNAMIQUE

24 L'IMMENSE PARADIS DE LA POLYNÉSIE FRANÇAISE

CAHIER MÉDECINE NUCLÉAIRE 2011

3 L'UTILISATION DES GLOBULES BLANCS MARQUÉS AVEC L'INDIUM¹¹¹ ET LE HMPAO -TC^{99M} DANS LA RECHERCHE DE PROCESSUS INFECTIEUX

6 FRACTURES OCCULTES MULTIPLES, BILAN MÉTASTATIQUE: LA SCINTIGRAPHIE OSSEUSE PANCORPORELLÉ POUR ÉVALUER LE SQUELETTE ENTIER EN UN COUP D'OEIL

8 LA VENUE DE LA SPECT-TDM EN MÉDECINE NUCLÉAIRE : EST-CE UNE OUTIL SUPERFLU OU EST-CE UN ÉQUIPEMENT CLINIQUE DE PREMIER PLAN ?

13 APPORTS CLINIQUES DES ÉTUDES RADIOISOTOPIQUES DE PERFUSSION MYOCARDIQUE.
CLINICAL APPLICATIONS OF RADIONUCLIDE MYOCARDIAL PERFUSION IMAGING STUDIES.

18 LES NOUVELLES CAMÉRAS CARDIAQUES À SEMI-CONDUCTEURS : UN PROGRÈS INDÉNIABLE POUR LES PATIENTS

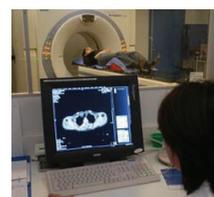
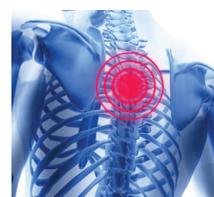
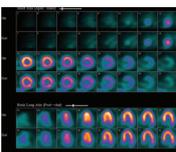
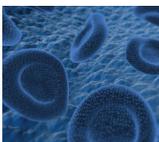
21 L'APPROVISIONNEMENT DES RADIO-ISOTOPES DANS LES UNITÉS CLINIQUES DE MÉDECINE NUCLÉAIRE.
THE SUPPLY OF RADIO-ISOTOPES IN NUCLEAR MEDICINE CLINICAL UNITS.

24 INTÉRÊT DES ÉTUDES DE PERFUSSION CÉRÉBRALE DANS L'ÉVALUATION DES DÉMENCES

26 EMBOLIE PULMONAIRE ET SCINTITOMOGRAPHIE DE VENTILATION-PERFUSSION

28 MÉDECINE NUCLÉAIRE ET SYSTÈME DIGESTIF

32 ÉVÉNEMENTS



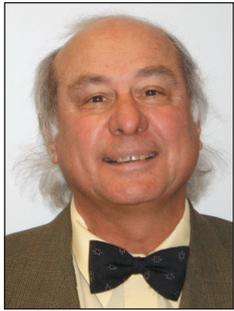
Pensons environnement! Le Patient maintenant disponible sur internet

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

Téléphone : **(514) 331-0661**

Courriel : **abonnement@lepatient.ca**

Internet : **www.lepatient.ca**



François Lamoureux,
M.D., M. Sc.

« Cette petite glande extrêmement friable et bien enfouie dans notre abdomen est essentielle à notre survie; elle commence d'ailleurs à s'activer dès les premières semaines de la vie fœtale en fait vers la quatrième semaine. »

LES AVANCÉES MÉDICO-PHARMACOLOGIQUES



(fig.a)

LE PANCREAS, UNE GLANDE INTERNE FASCINANTE

Le pancréas, cette petite glande interne d'environ 15 centimètres que l'on retrouve sous l'estomac et qui est connectée au duodénum, est un véritable laboratoire régulateur. (fig.a)

Par ses hormones, le glucagon et l'insuline, émises en auto-injection dans le courant sanguin, il régularise de façon essentielle le niveau sanguin du glucose. De plus, par la sécrétion de gastrine, il assure la sécrétion d'acides par l'estomac. En même temps, mais cette fois en déversant

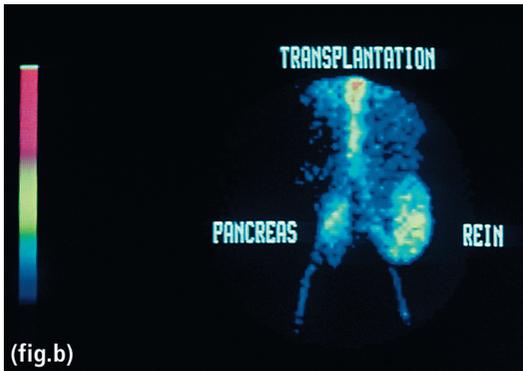
dans la lumière intestinale du duodénum du bicarbonate de soude, il assure un rééquilibrage du pH intestinal pour éviter des brûlures acides de la paroi intestinale. Un suc pancréatique enzymatique contenant de la trypsine, de la lipase ou de l'amylase, est également sécrété au besoin pour assurer la digestion adéquate des aliments ingérés comme les lipides, les protéines, voire même les hydrates de carbone. Le minuscule organe produit jour après jour environ 1,5 litre de ce suc digestif. Tout le processus de sécrétion de cette glande mixte endocrine (déversant son contenu dans le courant sanguin) et exocrine (déversant son contenu dans la lumière intestinale) est une fonction totalement automatique, contrôlée en grande partie par notre système neurovégétatif parasympathique à l'intérieur même du pancréas.

Cette petite glande extrêmement friable et bien enfouie dans notre abdomen est essentielle à notre survie; elle commence d'ailleurs à s'activer dès les premières semaines de la vie fœtale en fait vers la quatrième semaine.

Malheureusement cette merveilleuse glande si essentielle à notre survie ou pour nous assurer une saine condition de vie peut être la cible de lésions destructrices comme les inflammations aiguës excessivement douloureuses telles les pancréatites ou encore les cancers, qui tous deux peuvent mener à la destruction complète ou partielle du pancréas ou encore handicaper sérieusement ses fonctions endocri-

nes et exocrines. Quant un cancer se loge au niveau de la tête du pancréas près du duodénum des phénomènes obstructifs se produisent inévitablement. Quant la lésion cancéreuse se localise près de la queue du pancréas le patient éprouve souvent des douleurs atroces. Souvent, le cancer pancréatique est extrêmement agressif.

Le pancréas peut être si sollicité par un apport excessif de sucre externe que sa fonction de régulation du sucre sanguin semble se dérégler, s'épuiser et qu'une maladie comme le diabète de type 2 peut apparaître. Le sucre est en trop



grande abondance dans le courant sanguin, les cellules humaines qui ont besoin de cette énergie deviennent résistantes à l'effet de l'insuline. C'est la famine cellulaire au sein d'une surabondance pathologique de sucre. En raison d'une surconsommation débridée de sucre et de l'obésité on se dirige vers une véritable pandémie de cette maladie acquise et qui peut être prévenue.

Un autre type de diabète, le type 1, lui est plutôt le résultat d'une incapacité par le pancréas de sécréter suffisamment de l'hormone insuline qui permet l'entrée du sucre sanguin dans les cellules. Souvent apparaissant dès le jeune âge, le patient doit plusieurs fois par jour s'auto-administrer par injection sous-cutanée de l'insuline exogène. Des organes vitaux comme les reins, les yeux ou le système micro-vasculaire par exemple, sont fragilisés voir même détruits.

Dans certains cas, on peut procéder, si on trouve un pancréas compatible, à une transplantation pancréatique et arrêter immédiatement la nécessité d'injection d'insuline et amenuiser de façon significative les effets délétères du diabète sur les organes.

L'image de la scintigraphie (fig.b) en médecine nucléaire est une éloquente confirmation de la réussite d'une transplantation d'un pancréas et d'un nouveau rein chez un jeune diabétique de type 1 qui la journée même de la transplantation cessa les injections d'insuline et les séances d'hémodialyse. Un nouveau pancréas assumait toutes les fonctions de son ancien pancréas et son nouveau rein toutes les fonctions de filtration de ses deux reins antérieurs pratiquement complètement détruits par son diabète. Une véritable libération. Une nouvelle vie sans chaînes, une avancée extraordinaire de la médecine. On envisage même la transplantation de cellules d'îlots de Langerhans responsables de la production d'insuline, au lieu de transplanter tout un pancréas.

Enfin d'autres lésions sournoises peuvent s'immiscer dans cet organe comme des cancers à hypersécrétion comme des glucagonomes qui

résultent en des hausses excessives du sucre sanguin ou encore des insulinomes qui eux secrètent en excès de l'insuline et font dramatiquement chuter le niveau du sucre sanguin. Rarement verrons-nous des gastrinomes qui eux produisent en quantité excessive de la gastrine qui va stimuler la sécrétion d'acides et d'enzymes pouvant causer, entre autres choses, des ulcérations de la paroi intestinale.

Pour beaucoup d'entre nous, la vie se passera sans la moindre conscience du rôle de ce petit organe; pour plusieurs patients, ce pancréas peut toutefois devenir une source de profond dérèglement interne ou de souffrance sévère.

Heureusement, on peut aujourd'hui offrir à ces patients des guérisons complètes ou encore réduire de façon substantielle les conséquences délétères de ces maladies. ■

« On peut aujourd'hui offrir à ces patients des guérisons complètes ou encore réduire de façon substantielle les conséquences délétères de ces maladies. »

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.

NOUVEAU

Pr Prolia^{MC}

Le premier et le seul
inhibiteur du ligand du
RANK qui inhibe l'activité
des ostéoclastes avant
qu'ils n'atteignent l'os^{1*}

Prolia est indiqué dans le traitement des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose qui sont à risque élevé de fractures, ce dernier étant défini par des antécédents de fractures ostéoporotiques ou la présence de multiples facteurs de risque de fractures, ou chez qui d'autres traitements contre l'ostéoporose ont échoué ou n'ont pas été tolérés. Chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose, Prolia réduit la fréquence des fractures vertébrales et non vertébrales, ainsi que des fractures de la hanche¹.

Prolia est contre-indiqué chez les patientes présentant une hypocalcémie ou une hypersensibilité au médicament ou à tout autre composant du produit. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement de la monographie de produit¹.

L'innocuité et l'efficacité de Prolia n'ont pas fait l'objet d'études chez les enfants. Prolia n'est pas indiqué chez les enfants¹.

Prolia est indiqué uniquement chez les femmes ménopausées et n'est pas recommandé chez les femmes qui pourraient tomber enceintes ou qui allaitent¹.

Un apport adéquat en calcium et en vitamine D est important chez toutes les patientes y compris celles atteintes d'insuffisance rénale grave ou celles sous dialyse¹.

Les médecins doivent tenir compte des mises en garde et précautions suivantes :

Il faut corriger l'hypocalcémie par un apport en calcium et en vitamine D avant l'instauration du traitement par Prolia. Chez les patientes prédisposées à l'hypocalcémie, une surveillance de la concentration de calcium est recommandée. Il faut conseiller aux patientes de consulter rapidement un médecin en présence de signes ou de symptômes d'hypocalcémie, tels qu'une paresthésie ou des spasmes musculaires¹.

Dans l'ensemble, des infections cutanées ayant entraîné une hospitalisation ont été signalées plus fréquemment dans le groupe traité par Prolia (0,4 %) que dans le groupe recevant le placebo (< 0,1 %). Il s'agissait principalement de cas de cellulite. Il faut recommander aux patientes de consulter rapidement un médecin si elles voient apparaître des signes ou des symptômes de cellulite et d'érysipèle et les médecins doivent évaluer la nécessité de poursuivre le traitement par Prolia. Il convient d'examiner le profil des risques et des bienfaits des patientes qui prennent des immunosuppresseurs avant de les traiter par Prolia¹.

Lors de l'étude FREEDOM, les événements touchant l'épiderme et le derme (par ex., dermatite, eczéma et éruptions cutanées) sont survenus à une fréquence significativement plus élevée dans le groupe recevant Prolia (10,8 %) que dans le groupe recevant le placebo (8,2 %). Envisager l'arrêt du traitement par Prolia si des symptômes graves se manifestent¹.

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été signalés chez des patients recevant le denosumab ou des bisphosphonates. Un examen dentaire et des interventions dentaires visant la prévention devraient être pris en considération chez les patientes présentant des facteurs de risque d'ostéonécrose de la mâchoire. Si l'ostéonécrose de la mâchoire survient pendant le traitement, il faut orienter le plan de traitement en fonction des risques et des bienfaits pour chaque patiente¹.

Le traitement par Prolia a entraîné une suppression significative du renouvellement osseux. La signification de ces données et les effets du traitement prolongé par Prolia sont inconnus. Il faut suivre les patientes pour relever la présence d'une ostéonécrose de la mâchoire, de fractures atypiques et d'une prolongation du temps de guérison des fractures¹.

Veuillez consulter la monographie du produit pour obtenir tous les renseignements concernant les mises en garde et précautions, ainsi que la posologie et l'administration. Les médecins doivent s'être complètement familiarisés avec le profil d'efficacité et d'innocuité de Prolia de même qu'avec toute la monographie du produit avant de prescrire ce médicament.

* La signification clinique de ces données comparatives n'a pas été établie.

† Résultats de l'étude FREEDOM, une étude internationale, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo évaluant la réduction des fractures chez des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose ayant reçu 60 mg de Prolia ou un placebo par voie sous-cutanée, tous les 6 mois, pendant 3 ans (n = 7 809; Prolia n = 3 902, placebo n = 3 906). Les sujets étaient âgés de 60 à 90 ans et présentaient un score T de la densité minérale osseuse variant de -2,5 à -4,0. Toutes les femmes ont reçu des suppléments de calcium (au moins 1000 mg) et de vitamine D (au moins 400 UI) chaque jour. Le principal critère d'évaluation était la fréquence de nouvelles fractures vertébrales pendant toute la durée du traitement, soit 36 mois. Le temps écoulé avant la première fracture de la hanche ou fracture non vertébrale constituait un critère d'évaluation secondaire^{1,2}.

‡ La densité minérale osseuse (DMO) a été mesurée à la hanche et à la colonne lombaire au début et pendant les 36 mois d'une étude secondaire (n = 441; Prolia n = 232, placebo n = 209)^{1,2}.

§ La dorsalgie a aussi été signalée comme l'un des événements indésirables les plus fréquents (fréquence > 5 % et supérieure à celle du placebo).



Réduction substantielle démontrée du risque de fractures à tous les sites mesurés dans l'ensemble du squelette : hanche, et sites vertébraux et non vertébraux^{1,2†}

NEJM : Résultats de l'étude FREEDOM (Prolia n = 3 902, placebo n = 3 906)

Réduction du risque de nouvelles fractures de vertébrales^{1,2}



Réduction du risque de fractures de la hanche^{1,2}



Réduction du risque de fractures non vertébrales^{1,2}



Augmentation significative démontrée de la densité minérale osseuse (DMO) aux sites mesurés par rapport au placebo ($p < 0,0001$) : colonne lombaire (8,8 %), hanche totale (6,4 %), col du fémur (5,2 %) et trochanter (8,3 %)^{1††}



Profil d'innocuité et de tolérabilité éprouvé¹

- La fréquence des événements indésirables et des événements indésirables graves a été comparable chez les patientes recevant Prolia et chez celles sous placebo (événements indésirables associés à Prolia et au placebo 93 %, $p = 0,91$) (événements indésirables graves, Prolia 25,8 %, placebo 25,1 %, $p = 0,61$)¹.
- Les trois événements indésirables les plus fréquents chez les patientes traitées par Prolia comparativement aux patientes recevant un placebo ont été, respectivement, la dorsalgie^s (34,7 % vs 34,6 %), l'arthralgie (20,2 % vs 20,2 %) et l'hypertension (15,8 % vs 16,4 %). Les événements indésirables les plus fréquents (fréquence > 5 % et supérieure à celle du placebo) ont été les douleurs aux extrémités (11,7 % vs 11,1 %), l'hypercholestérolémie (7,2 % vs 6,1 %), les douleurs musculosquelettiques (7,6 % vs 7,5 %) et la cystite (5,9 % vs 5,8 %). Les trois événements indésirables graves les plus fréquents ont été, respectivement, l'arthrose (1,6 % vs 2,0 %), la fibrillation auriculaire (0,9 % vs 0,9 %) et la pneumonie (0,9 % vs 0,9 %)¹.
- Des infections graves ayant entraîné une hospitalisation ont été rapportées plus fréquemment dans le groupe traité par Prolia (4,1 %) que dans le groupe recevant le placebo (3,4 %). Dans l'ensemble, des infections cutanées ayant entraîné une hospitalisation ont été signalées plus fréquemment dans le groupe traité par Prolia (0,4 %) que dans le groupe recevant le placebo (< 0,1 %)¹.



Seringue préremplie de 60 mg, renfermant une dose de 1 mL à injecter tous les six mois par voie sous-cutanée¹

© 2010 Amgen Canada Inc. Tous droits réservés.
 Prolia^{MC} est une marque de commerce d'Amgen Inc., utilisée avec autorisation.

Références : 1. Monographie de Prolia. Amgen Canada Inc., 6 août 2010. 2. Cummings SR, et al. Denosumab for Prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Eng J Med* 2009;361(8):756-65.

AMGEN

AMGEN Canada Inc.
 Mississauga, Canada

CCPP

Membre
 R&D

UNE FORCE CONTRE LES FRACTURES

prolia^{MC}
 Pr denosumab

RENCONTRE AU SOMMET

Propos recueillis par Marie-Claude Roy



MARTIN BEAUMONT

Le directeur général du Centre de santé et services sociaux de Sept-Îles et du Centre de santé et de services sociaux de la Basse Côte-Nord, Martin Beaumont, a une feuille de route impressionnante. Depuis plus de 16 ans, il a acquis une formation théorique rigoureuse, une expérience pratique dans plusieurs systèmes de soins de santé et un solide bagage en matière de gestion. En tant que directeur général des deux établissements mentionnés, il doit mener quotidiennement des défis de taille.

« Pour l'année 2011-2012, nous avons identifié six grandes priorités. La première est l'amélioration de la qualité de vie au travail. Il faut s'assurer de faire du recrutement et de créer un environnement de travail qui nous permettra de retenir nos employés le plus longtemps possible. »

Monsieur Beaumont, en quelle année le Centre de santé et de services sociaux de Sept-Îles a-t-il été construit ?

Le Centre de santé et de services sociaux de Sept-Îles a reçu ses premiers patients le 18 avril 1962 et il a été inauguré officiellement le 21 octobre 1962. Le Centre hospitalier a ainsi remplacé un ancien hôpital industriel qui avait été mis en place dans les années 50 par des compagnies minières.

Quels territoires le CSSS de Sept-Îles dessert-il ?

Le Centre de santé et services sociaux de Sept-Îles dessert un réseau local de 27 000 personnes. Il a une responsabilité sous-régionale et dessert 2 200 kilomètres de côte, allant de Baie-Trinité jusqu'à Blanc-Sablon.

On retrouve sur ce territoire d'autres réseaux de services, c'est à dire le CSSS de la Basse Côte-Nord, le CSSS de la Minganie où l'on retrouve Hâvre St-

Pierre, le CSSS de Fermont, le CSSS de Port-Cartier et le CLSC Naskapi.

Quelle est la quantité de population desservie et quelle est la place des autochtones ?

Dans l'est de la Côte-Nord, de Baie-Trinité jusqu'à Blanc-Sablon, on retrouve 55 000 de population dont 12 % de la population est autochtone et 9 % de la population est anglophone. En Basse Côte-Nord, 65 % de la population est anglophone.

Combien y a-t-il d'employés, de médecins omnipraticiens et de spécialistes ? Le recrutement est-il problématique ?

Chez nous, on compte environ 1 000 employés. C'est-à-dire 23 médecins omnipraticiens, 34 médecins spécialistes, 60 médecins associés ayant des spécialités, notamment la neurologie pédiatrique, la pneumologie pédiatrique, la néphrologie, l'hématologie, la chirurgie vasculaire, etc.

Concernant le recrutement, c'est un défi quotidien. Nous avons du personnel qui est dédié à temps complet pour orchestrer et organiser le recrutement médical, autant au niveau des médecins omnipraticiens que des spécialistes. La plus grande problématique est au niveau des médecins omnipraticiens. C'est là notre plus grande pénurie. Nous sommes à 63 % de notre plan d'effectifs médicaux. En l'absence de médecins omnipraticiens, c'est toute notre première ligne qui est effritée. À Sept-Îles, près de 50 % de la population n'ont pas de médecin de famille. Toutes ces personnes doivent graviter par l'urgence ou par d'autres services pour être en mesure d'avoir accès à des services de première ligne et même de la rescription.

Y a-t-il une forme de support quelconque de la région envers les CSSS ? Par exemple, une fondation ?

Nous avons une fondation extrêmement active. Je dirais que l'esprit philanthropique de la communauté est étonnante. Les gens sont très généreux. Chaque année, la fondation réussit à obtenir près d'un demi-million de dollars pour supporter son centre de santé. La mission première de la Fondation est de supporter le CSSS à offrir des services de proximité à sa population. C'est aussi l'achat d'équipements de haute technologie afin d'attirer et de retenir les médecins omnipraticiens et les médecins spécialistes. Sans la Fondation, tout cela serait impossible.

Actuellement, quelles sont les grandes priorités de l'hôpital ?

Pour l'année 2011-2012, nous avons identifié six grandes priorités. La première est l'amélioration de la qualité de vie au travail. Il faut s'assurer de faire du recrutement et de créer un environnement de travail qui nous permettra de retenir nos employés le plus longtemps possible. D'autre part, considérant les pénuries de main-d'œuvre, nous devons poursuivre les réorganisations de travail pour optimiser nos façons de faire. Il y a également la réalisation du projet clinique pour la prochaine année, la gestion proactive des maladies chroniques et l'implantation de l'approche adaptée pour les personnes âgées. Nous souhaitons également la réalisation du plan directeur immobilier.

En fait, nous avons trois grands projets de construction qui sont présentement en élaboration. C'est-à-dire l'urgence, le bloc opératoire et l'agrandissement d'une résidence pour personnes âgées. Notre dernière priorité est de poursuivre l'actualisation de notre culture de qualité et sécu-



rité ainsi que la mesure de la performance. Par conséquent, nous devons continuer à améliorer la productivité de notre centre de santé en demeurant performant et en offrant des services sécuritaires et de qualité.

Quel serait votre plus grand désir ?

À tous les jours, mon plus grand désir serait de constater, malgré les contextes difficiles, que tous nos employés soient heureux et qu'il y ait un sentiment d'appartenance fort à l'organisation. Lorsque des employés sont heureux, il y a une relation de cause à effet sur la qualité des soins et des services offerts à la population. ■



UNE FORCE CONTRE LES FRACTURES

**EST MAINTENANT
COUVERT PAR LA RAMQ
(MÉDICAMENT D'EXCEPTION)
AU QUÉBEC.**

AMGEN

AMGEN Canada Inc.
Mississauga, Canada

CCPP

Membre
R&D

Le Prix Hippocrate 2011

Le **Prix Hippocrate** reconnaît et honore l'interdisciplinarité médecins / pharmaciens dans l'exercice d'une activité professionnelle dans l'esprit de la loi 90 pour le bénéfice des patients.

APPEL DE CANDIDATURES

Les candidatures seront examinées par un jury formé de représentants du Collège des médecins du Québec et de l'Ordre des Pharmaciens du Québec.

Veillez soumettre votre candidature **avant le 30 juin 2011**. S.V.P., veuillez rédiger votre soumission sur un maximum de deux pages en complétant les 4 points suivants :

- **TITRE DU PROJET**
- **DESCRIPTION DU PROJET**
- **BÉNÉFICES POUR LES PATIENTS**
- **NOM(S) DU OU DES MÉDECINS ET PHARMACIENS IMPLIQUÉS AVEC ADRESSE ET NUMÉRO DE TÉLÉPHONE**

La remise des Prix Hippocrate aura lieu à l'automne 2011 à l'occasion d'un gala.



Le Prix Hippocrate

Le magazine Le Patient à
rlca@qc.aira.com ou
 1600 boul. Henri-Bourassa Ouest
 Suite 425, Montréal (Québec)
 H3M 3E2

LE QUÉBEC À L'HEURE DES CHOIX DIFFICILES

À l'aube du dépôt du prochain budget du gouvernement du Québec, les milieux économiques soufflent encore d'aise en analysant le comportement de l'économie québécoise depuis le déclenchement de la récession qui a débuté au printemps 2008. Non seulement par rapport à l'évolution des économies des grands pays industrialisés en Europe et à celle États-Unis, mais également en relation avec celles des autres provinces canadiennes, en particulier, celles de l'Ontario, de l'Alberta et de la Colombie-Britannique, l'économie québécoise, jusqu'à l'automne de 2010, a pu croître à un rythme plus solide, tout en maintenant plus d'emplois que celles de ses consœurs. L'annonce de possibles élections fédérales, les investissements divulgués quant au lancement des projets hydro-électriques de la Romaine et de la rivière Eastmain, sans compter les impressionnantes dépenses en capital dans le secteur minier, auxquelles s'ajoutent les travaux d'infrastructure dans la région montréalaise et la construction éventuelle d'un complexe sportif à Québec, font penser que l'économie pourra poursuivre sur sa lancée au cours des prochaines années.

Rien n'est gagné toutefois. Il faudra que tous les facteurs positifs de l'économie mondiale se conjuguent pour contribuer spécifiquement à notre économie. De leur côté, nos gouvernements devront faire preuve d'une discipline de fer et de savoir-faire pour convaincre une population vieillissante qui veut accéder à la retraite très tôt, tout en bénéficiant des mêmes services de santé, sans égard à son âge et sans coûts supplémentaires.

PREMIER ITEM : LA RETRAITE

Suite au récent dépôt du rapport des actuaires à la Régie des rentes du Québec quant au financement du régime et à la fixation du niveau des cotisations nécessaire pour atteindre l'équilibre, les conclusions furent sans surprise : le taux de cotisation en fonction du salaire devrait passer de 9.9% à 11.02%, afin d'éviter que la caisse ne se retrouve à sec beaucoup plus tôt que prévu. Ironiquement, dans les autres provinces du Canada soumises au Régime de pensions du Canada, ce taux est maintenu à 9.9%. Plusieurs accuseront le rendement de la Caisse de dépôt en 2008 pour expliquer cette nécessité : à long terme, l'impact est minime. Il faut plutôt s'en remettre à la démographie québécoise pour expliquer cette situation.

En 2013, la population en âge de travailler, soit les individus âgés de 15 à 64 ans, atteindra sa taille maximale de 5,4 millions.



Par la suite, elle devrait se maintenir, sans croissance, entre 5,1 et 5,3 millions jusqu'en 2056. Ainsi, entre 2010 et 2035, le Québec perdra 2.6% de sa population active alors que celle du reste du Canada gagnera 15%. De ce fait, en 2010, le nombre de travailleurs en âge de travailler passera de 4,5 à 2,6 en 2026 par retraité. Il est indéniable que l'évolution de ce rapport ne peut conduire qu'à une croissance économique moindre en relation avec celle des partenaires des pays développés qui peuvent jouir de la compensation d'une immigration plus vigoureuse.



Denis Durand,
associé principal chez
Jarislowsky Fraser Itée

« Nos gouvernements devront faire preuve d'une discipline de fer et de savoir-faire pour convaincre une population vieillissante qui veut accéder à la retraite très tôt, tout en bénéficiant des mêmes services de santé, sans égard à son âge et sans coûts supplémentaires. »

JARISLOWSKY FRASER LIMITÉE

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

Denis Durand, associé principal

1010 Sherbrooke Ouest
Montréal, Québec
H3A 2R7

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

« À défaut de recourir à une fiscalité exacerbée, il faut sans doute se tourner vers la réduction et le contrôle des dépenses en minimisant l'impact sur les plus démunis. »

DEUXIÈME ITEM : LA SANTÉ

Le vieillissement de la population québécoise implique que les dépenses en santé, qui croissent déjà plus rapidement que la croissance économique au Québec depuis une dizaine d'années, soit de 6,8% contre 4,8% annuellement, vont croître plus rapidement et constituer une part plus importante du budget provincial, pour imputer des réductions plus sévères sur le financement de l'éducation ou l'investissement en infrastructures. L'imposition d'un ticket modérateur ou la réduction des services n'aura pour effet que d'ajouter à un fardeau fiscal déjà très lourd ou d'éloigner les candidats à l'émigration spécialisés vers d'autres destinations plus prometteuses.

TROISIÈME ITEM : FINANCER LES ENGAGEMENTS SANS CROISSANCE DE L'EMPLOI

Une démographie anémique, de même que le vieillissement de la population augurent mal en termes d'augmentation de la base fiscale et du potentiel d'imposition additionnelle sur tous les types de revenus. Déjà, l'impôt sur le revenu des particuliers excède la moyenne canadienne par plus de 13% et les taxes à la consommation par plus de 19%, excluant la dernière hausse du 1^{er} janvier dernier. Les impôts fonciers ne sont pas en reste, car ils surpassent aussi la moyenne canadienne de 7% et les impôts sur les bénéfices des sociétés sont les plus élevés par rapport à l'ensemble des provinces canadiennes. La taxe sur le capital excède de loin la moyenne canadienne, mais est en voie d'être ramenée à un niveau infime en 2016. Pour une province qui veut favoriser l'emploi, la fiscalité est déroutante : l'écart par rapport à la moyenne des provinces est de 45% comparativement à 5,6% pour l'Ontario. Dans un tel contexte, on en vient rapidement à la conclusion qu'augmenter le fardeau fiscal conduirait à une dégradation de la compétitivité de l'économie et de nombreux secteurs industriels. Imposer un



Notre gamme de fonds communs de placement est diversifiée dans toutes les grandes catégories d'actifs et comprend des fonds équilibrés, des fonds d'actions canadiennes et étrangères et des fonds à revenu fixe. Sécurisez votre avenir et vivez pleinement le présent grâce à vos placements judicieux : profitez de l'expertise de nos conseillers en solutions financières.

Financière des professionnels
Fonds d'investissement

www.fprofessionnels.com



FÉDÉRATION
DES MÉDECINS
SPÉCIALISTES
DU QUÉBEC

Actionnaire de la Financière
des professionnels depuis 33 ans

Grandir
en confiance

13 fonds investir

Le présent document ne constitue pas une offre de valeurs, puisqu'elles ne sont offertes que par le Prospectus simplifié de Financière des professionnels - Fonds d'investissement, que vous devez lire avant d'investir. Pour en obtenir un exemplaire, téléphonez à un conseiller en solutions financières à l'un de nos bureaux. Les renseignements peuvent être modifiés sans préavis.



impôt supplémentaire sur les hauts revenus au Canada pour contribuer à l'éradication des déficits budgétaires relève du plus pur angélisme et de la stratégie électorale minimaliste : taxer les riches pour donner aux pauvres!

On ne semble pas réaliser que la structure de l'économie canadienne a énormément évolué au cours des quinze dernières années. Les emplois manufacturiers ne totalisent plus que 13 % des emplois contre 9% aux États-Unis. Dans une économie de services, il faut donc attirer les distributeurs et les concepteurs grâce à la rémunération et à une fiscalité compétitive. Un accès au financement de la recherche et au développement subséquent viendra compléter le tout. Si le niveau actuel du dollar canadien a pu en inciter certains à prêter l'oreille aux chants de la sirène, l'augmentation du fardeau fiscal ne pourra certes plus les retenir.

LES SOLUTIONS MITOYENNES EXISTENT-ELLES?

À défaut de recourir à une fiscalité exacerbée, il faut sans doute se tourner vers la réduction et le contrôle des dépenses en minimisant l'impact sur les plus démunis. Il faut utiliser les nouvelles technologies et la réduction des coûts d'administration pour préserver l'essence des services qui doivent être rendus. Une belle formule souvent répétée!

« Le dollar canadien a continué sa progression et se s'échange maintenant au pair avec la devise américaine, ce qui entraîne la disparation progressive de plusieurs entreprises qui exportaient fortement vers les États-Unis. Le Québec se retrouve de nouveau plus dépendant des investissements dans le secteur des ressources. »

DRAX **IMAGE^{MD}**

Établie à Montréal depuis plus de 50 ans, Jubilant DraxImage est entièrement dédiée à la médecine nucléaire et à ses patients.



16751, autoroute Transcanadienne • Kirkland • Québec • Canada • H9H 4J4
Tél.: 1-888-633-5343 • 514-630-7080 • Fax.: 514-694-9295
www.draximage.com

Jubilant DraxImage Inc. est une compagnie de Jubilant Life Sciences.





« L'inflation surgit maintenant dans les pays émergents et l'augmentation des taux d'intérêt pourrait sans doute affecter la croissance de ces économies tout en limitant la hausse des prix des matières premières. »

Cependant, ces solutions ne pourront assurer que le Québec aura assez de personnel disponible et qualifié pour remplir les emplois de demain. L'immigration ne pourra augmenter en criant : « Nous vous aimons! » Puisque les Québécois ont amplement bénéficié des mesures sociales et du système de santé des trente dernières années, il semble qu'une ou des voies puissent exister en incitant certains travailleurs ou cadres en bonne santé à continuer de procurer des services de gestion ou de formation, car l'espérance de vie des Québécois s'est certainement accrue de plus de cinq ans au cours des 20 dernières années.

POURQUOI S'INQUIÉTER?

L'économie québécoise a pu tirer parti de la demande croissante pour les ressources en provenance de l'Asie et des pays émergents : les prix ont fortement augmenté, supportés de plus par la spéculation financière jusqu'en 2008. Le tissu de protection sociale a servi de coussin malgré la sévérité de la récession en 2008-2009. Le dollar canadien a continué sa progression et se s'échange maintenant au pair avec la devise américaine, ce qui entraîne la disparition progressive de plusieurs entreprises qui exportaient fortement vers les États-Unis. Le Québec se retrouve de nouveau plus dépendant des investissements dans le secteur des ressources. La demande et les prix de ces ressources sont fortement dépendants de la croissance de l'économie domestique des pays émergents puisque les économies des pays développés sont handicapées par le niveau d'endettement de leurs gouvernements et de leurs consommateurs. L'inflation surgit maintenant dans les pays émergents et l'augmentation des taux d'intérêt pourrait sans doute affecter la croissance de ces économies tout en limitant la hausse des prix des matières premières. Comme les royautés que procure cette industrie demeurent limitées, elles ne pourraient compenser pour une économie dont la population est en déclin et qui n'exporte que des ressources. ■

PRISTIQ est indiqué dans le traitement symptomatique du trouble dépressif majeur. L'efficacité à court terme de PRISTIQ (comprimés de succinate de desvenlafaxine à libération prolongée) a été démontrée par des essais contrôlés par placebo d'une durée allant jusqu'à 8 semaines.

Les manifestations indésirables qui ont été observées le plus souvent chez les patients prenant PRISTIQ (incidence $\geq 5\%$ et au moins le double de celle obtenue avec le placebo) sont les nausées (22%), les étourdissements (13%), l'hyperhidrose (10%), la constipation (9%) et la diminution de l'appétit (5%).

PRISTIQ n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans. PRISTIQ est contre-indiqué chez les patients qui prennent un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO), y compris le linézoïde, un antibiotique, et le bleu de méthylène, une teinture employée lors de certaines interventions chirurgicales, ou qui en ont pris un au cours des 14 derniers jours, car il existe un risque d'interaction médicamenteuse grave, parfois mortelle, entre les IMAO et les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou d'autres médicaments sérotoninergiques. Ces interactions se sont manifestées par les symptômes suivants : tremblements, myotonie, diaphorèse, nausées, vomissements, bouffées de chaleur, étourdissements, hyperthermie aux caractéristiques évoquant le syndrome malin des neuroleptiques, crises convulsives, rigidité, instabilité neurovégétative accompagnée parfois de fluctuations rapides des signes vitaux, et changements d'état mental incluant une agitation extrême évoluant vers le délire et le coma. En raison de la demi-vie du succinate de desvenlafaxine, il faut attendre au moins 7 jours après l'arrêt de ce dernier avant de commencer un traitement par un IMAO.

PRISTIQ est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au succinate de desvenlafaxine à libération prolongée, au chlorhydrate de venlafaxine ou à l'un des excipients de la préparation. L'administration concomitante de PRISTIQ avec un produit contenant de la venlafaxine n'est pas recommandée.

Des analyses récentes des bases de données sur l'innocuité recueillies dans le cadre d'essais cliniques contrôlés par placebo portant sur des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et d'autres antidépresseurs récents semblent indiquer que l'administration de ces médicaments à des patients de moins de 18 ans pourrait être associée à des changements comportementaux et émotionnels, y compris un risque accru d'idées et de comportements suicidaires, par comparaison avec un placebo.

Les petits dénominateurs dans les bases de données des essais cliniques, de même que la variabilité des taux liés au placebo, ne permettent pas de tirer des conclusions fiables sur les profils d'innocuité relative des médicaments appartenant à cette classe. Des rapports d'essais cliniques et de post-commercialisation ont décrit la survenue de manifestations sévères de type agitation chez des enfants et des adultes recevant des ISRS ou d'autres antidépresseurs récents. L'acathisie, l'agitation, la désinhibition, la labilité émotionnelle, l'hostilité, l'agressivité et la dépersonnalisation sont des manifestations de type agitation. Dans certains cas, ces manifestations sont apparues plusieurs semaines après le début du traitement.

Peu importe l'âge du patient, on recommande un suivi clinique rigoureux à la recherche d'idées suicidaires et d'autres indices de comportements suicidaires possibles, y compris la surveillance des changements émotionnels et comportementaux de type agitation, surtout au début du traitement ou à l'occasion d'un changement de dose ou de schéma posologique.

Les patients qui prennent PRISTIQ NE DOIVENT PAS cesser brusquement le traitement en raison du risque d'apparition de symptômes liés à l'arrêt du traitement. Une fois prise la décision médicale de cesser l'utilisation d'un ISRS ou d'un autre antidépresseur récent, on recommande de réduire graduellement la dose au lieu d'arrêter soudainement le traitement.

Référence: 1. Pfizer Canada inc. Monographie de PRISTIQ, novembre 2010. Monographie fournie sur demande.

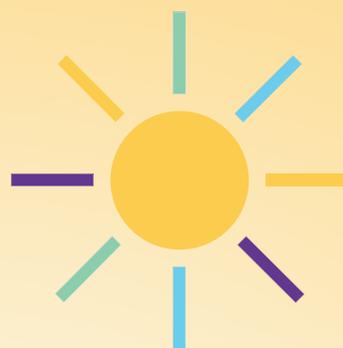
Membre
 PRISTIQ^{MD}, Wyeth LLC
 Pfizer Canada inc., licenciée
 M.C. de Pfizer Inc., utilisée sous licence
 © 2011 Pfizer Canada inc.
 Kirkland (Québec) H9J 2M5

 Ensemble, vers un monde en meilleure santé™

Comptez sur

 **Pristiq^{MD}**
 succinate de desvenlafaxine

pour un soulagement puissant
 des symptômes



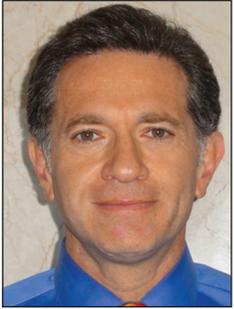
Faites la lumière sur le soulagement
des symptômes du trouble dépressif majeur¹

Comptez sur



pour un soulagement puissant
des symptômes





Albert Moghrabi

MD, FRCP

Hémato-Oncologue Centres hospitaliers de Verdun et Lakeshore de Montréal

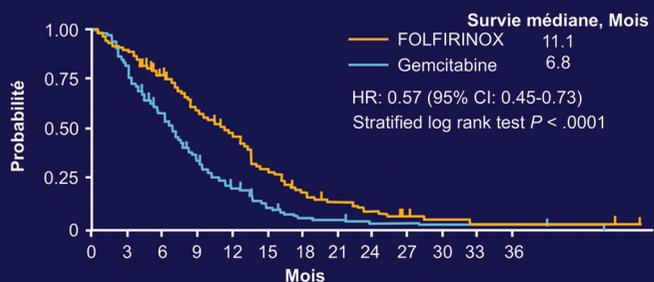
Professeur agrégé de clinique, Université de Montréal.

« Comme cette maladie se manifeste par des symptômes très peu spécifiques, le diagnostic du cancer du pancréas est souvent tardif. Les signes et symptômes les plus fréquents sont l'atteinte de l'état général (fatigue, perte d'appétit, perte de poids), la douleur abdominale et la jaunisse. »

LE CANCER DU PANCRÉAS MÉTASTATIQUE ET SON TRAITEMENT PAR CHIMIOTHÉRAPIE



PRODIGE 4/ACCORD 11: Survie



Conroy T, et al. ASCO 2010. Abstract 4010. Reprinted with permission.

Le cancer du pancréas est le 10^e cancer le plus fréquent en Amérique du Nord, mais est la 4^e cause de décès par cancer. On dénombre 4000 nouveaux cas par année au Canada et presque autant de décès, ce qui témoigne de l'agressivité de cette maladie. Plus de 95% de ces cancers proviennent des cellules exocrines, celles qui excrètent les enzymes nécessaires à la digestion; on l'appelle dans ces cas: adénocarcinome. L'incidence augmente avec l'âge et 70% des patients ont plus de 65 ans avec un âge moyen de 70 ans. Seulement 10% des patients ont moins de 50 ans, comme le témoignent les cas célèbres récents du Ministre Claude Béchard et de l'acteur Patrick Swayze.

On a remarqué que l'incidence est plus élevée chez les personnes de race noire et chez les juifs

d'origine européenne (Ashkenaz). Il existe une prédisposition héréditaire plus importante chez les personnes ayant une histoire familiale positive. Entre 5 et 10% des patients atteints de cancer du pancréas ont un "syndrome de cancer familial", qui associe plusieurs cancers dans la même famille, incluant le cancer du sein et de l'ovaire (BRCA2), le cancer du côlon (syndrome de Lynch) et le mélanome malin. Concernant les facteurs de prédisposition, on note une relation entre le diabète et le cancer du pancréas. De plus, le tabagisme double le risque de cette maladie, et en est le responsable dans 25% des cas.

Comme cette maladie se manifeste par des symptômes très peu spécifiques, le diagnostic du cancer du pancréas est souvent tardif. Les signes et symptômes les plus fréquents sont l'atteinte de l'état général (fatigue, perte d'appétit, perte de poids), la douleur abdominale et la jaunisse. Il y a aussi des phlébites à répétition et un état dépressif inexpliqué. À l'occasion, l'investigation est lancée suite à la détection d'une altération du bilan hépatique lors d'un bilan sanguin.

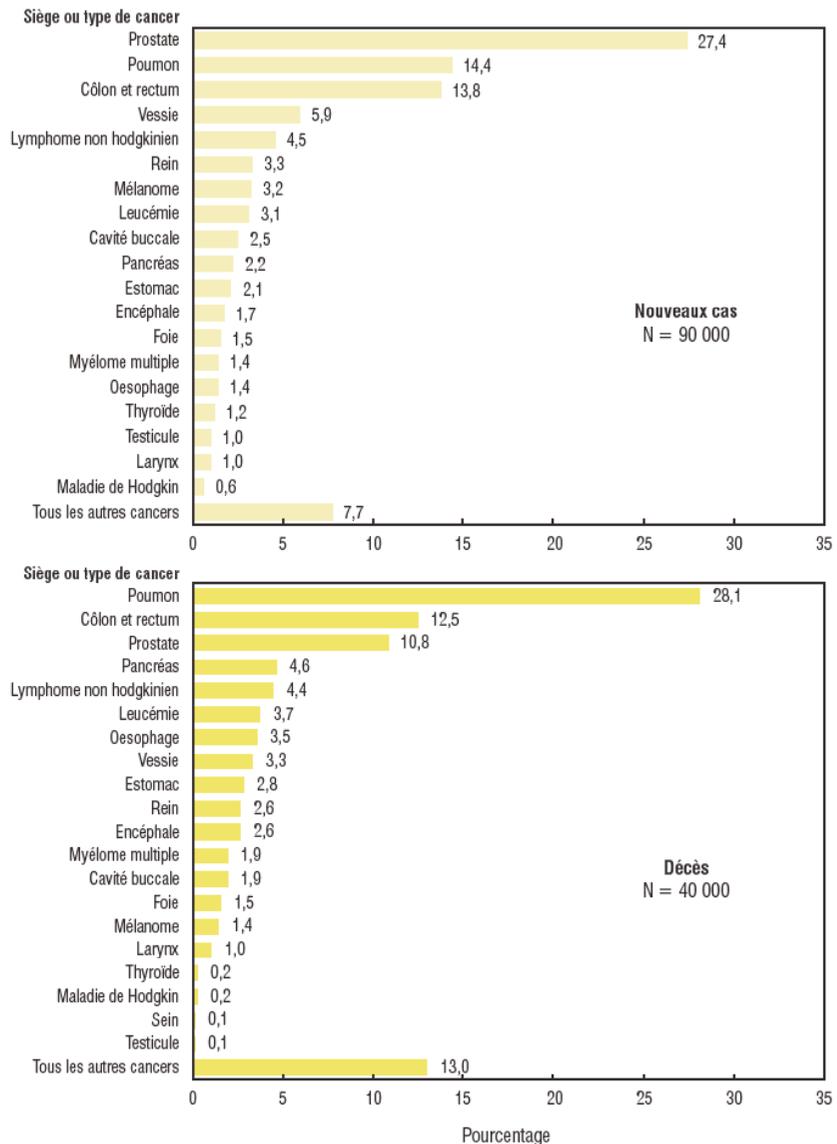
Le diagnostic se fait par échographie, CT scan et par endoscopie, avec ou sans échographie. Cette dernière procédure permet du même coup une biopsie pour confirmation du diagnostic et l'installation d'un tuteur (stent) dans le cas d'une obstruction biliaire. À l'occasion, le CEA, marqueur tumoral du cancer du tube digestif, ou le CA19-9, marqueur tumoral du cancer du pancréas, peuvent être positifs. Toutefois, ils ne sont pas fiables pour la détection de ces cancers et sont surtout utilisés dans le suivi de la maladie.

De tous les patients, 65% se présentent avec une maladie généralisée, 25% ont une maladie localement avancée non opérable et seulement 10% ont une maladie localisée pouvant être réséquée chirurgicalement. La survie est de 2% à 5 ans chez les patients avec maladie généralisée, 10% avec maladie localement avancée et 20% chez les patients opérés selon une visée curative. De ces derniers, 80% développeront une récurrence en moins de 2 ans.

Le traitement des patients avec cancer du pancréas avancé consiste en des soins de support et l'administration de chimiothérapie palliative.

1. INCIDENCE ET MORTALITÉ SELON LE SIÈGE OU TYPE DE CANCER

Figure 1.1
Répartition en pourcentage du nombre estimatif de nouveaux cas et de décès pour certains cancers, hommes, Canada, 2010



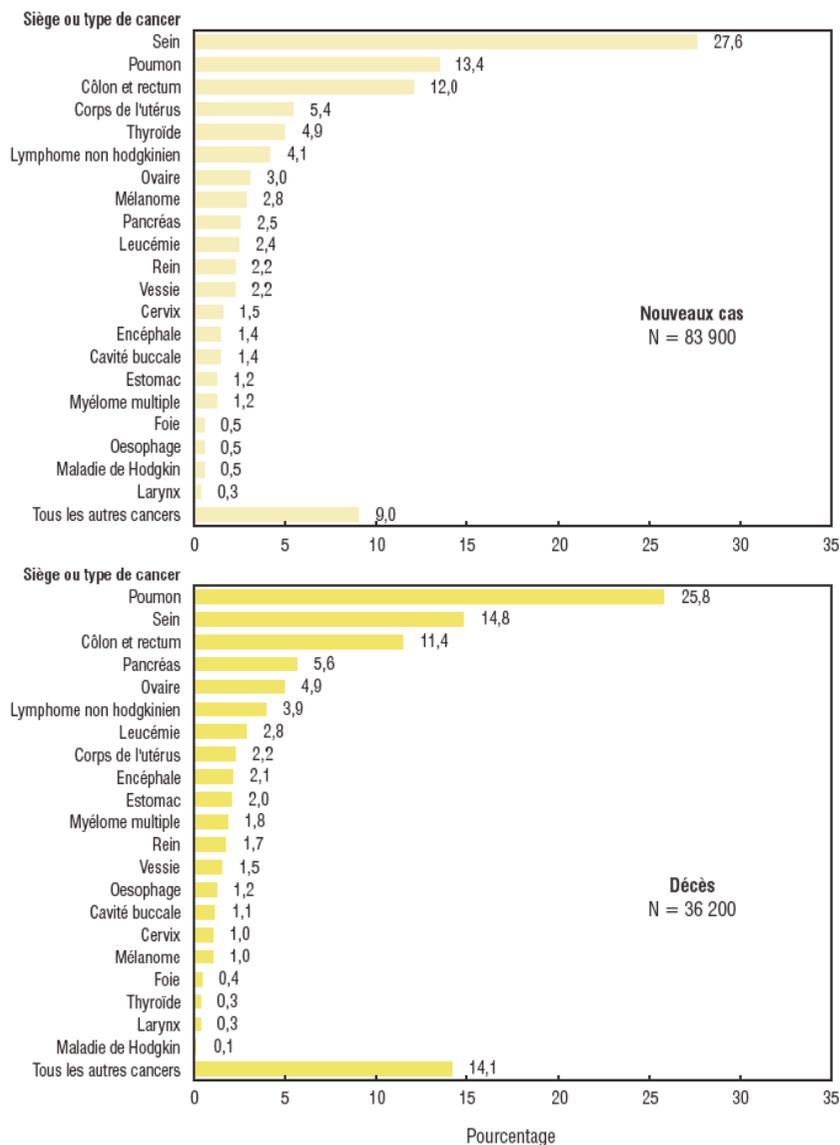
Nota : Les nouveaux cas excluent les 41 200 nouveaux cas estimés de cancer de la peau autre que le mélanome (carcinomes basocellulaire et squameux). Les données sur la mortalité pour tous les autres cancers englobent environ 160 décès ayant comme cause initiale d'autres tumeurs malignes de la peau.
Analyse : Division de la surveillance des maladies chroniques, CPCMC, Agence de la santé publique du Canada

Lorsqu'ils ne sont pas traités, la survie médiane de ces patients est de 2 à 3 mois. Pendant longtemps, le seul médicament utilisé était le 5-FU, chimiothérapie la plus utilisée dans les cas de cancer du tube digestif. En 1997, un essai randomisé entre le 5-FU et un nouvel agent appelé

1. INCIDENCE ET MORTALITÉ SELON LE SIÈGE OU TYPE DE CANCER

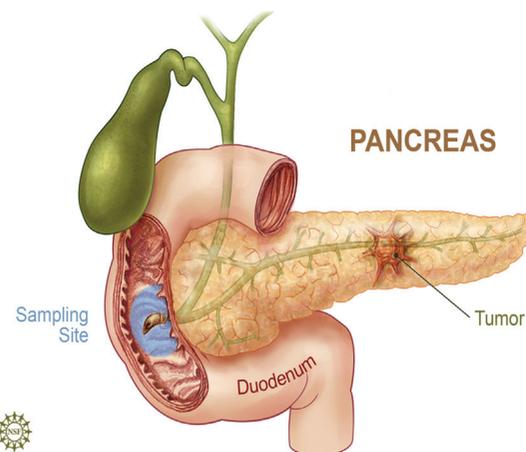
Figure 1.2

Répartition en pourcentage du nombre estimatif de nouveaux cas et de décès pour certains cancers, femmes, Canada, 2010



Nota : Les nouveaux cas excluent les 34 300 cas estimés de cancer de la peau autre que le mélanome (carcinomes basocellulaire et squameux). Les données sur la mortalité pour tous les autres cancers englobent environ 110 décès ayant comme cause initiale d'autres tumeurs malignes de la peau.

Analyse : Division de la surveillance des maladies chroniques, CPCMC, Agence de la santé publique du Canada
Sources : Base de données du Registre canadien du cancer et Base canadienne de données sur l'état civil Décès à Statistique Canada

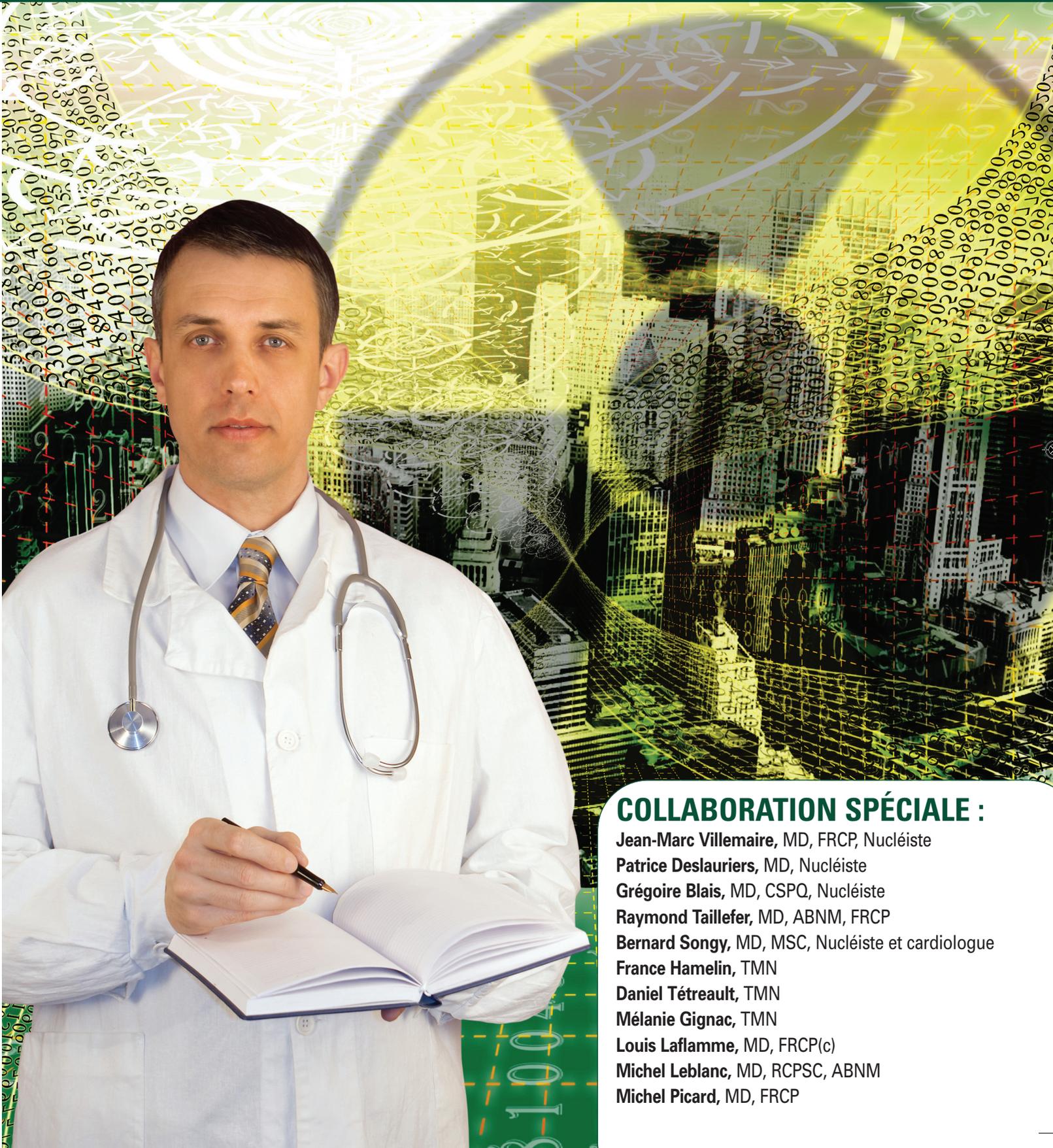


Jusqu'à tout récemment, les nombreux essais cliniques associant une autre chimiothérapie à la gemcitabine ont été décevants, sans aucune amélioration de la survie de ces patients. En juin 2010, une nouvelle étude, PRODIGE, comparant la gemcitabine à une combinaison de 4 agents chimiothérapeutiques incluant 5-FU, leucovorin, irinotecan et oxaliplatine (FOLFIRINOX), démontrait la supériorité de cette dernière combinaison. La survie médiane passait de 6.8 à 11.1 mois. Cette combinaison était toutefois associée à une plus grande toxicité (grade 3 et 4), incluant neutropénie (45.7% vs 18.7%), fièvre et neutropénie (5.4% vs 0.6%), fatigue (23.2% vs 14.2%), et diarrhées (12.7% vs 1.2%). Cette polychimiothérapie est devenue le traitement standard, à condition que l'état physique du patient le permette (ECOG 0/1).

Malgré ceci, le cancer du pancréas demeure une maladie complexe à très mauvais pronostic. Les limites de la chimiothérapie conventionnelle ont été atteintes et les espoirs se placent désormais dans la recherche de thérapies ciblées (agents biologiques). Les nouveaux agents incluent le bevacizumab (Avastin) contre le VEGF (vascular endothelial growth factor), le cetuximab (Erbix) contre l'EGFR (epithelial growth factor receptor) et l'erlotinib (Tarciva), un inhibiteur de la tyrosine kinase. Plusieurs études sont en cours, la plupart en combinaison avec la chimiothérapie conventionnelle, et les résultats sont à venir. ■

gemcitabine, confirmait la supériorité de ce dernier. On avait alors une meilleure réponse clinique (23.8% vs 4.8%), un meilleur taux survie médiane (5.65 vs 4.41 mois) et un meilleur taux de survie à 1 an (18% vs 2%). La survie médiane demeurait toutefois autour de 6 mois.

CAHIER SPÉCIAL MÉDECINE NUCLÉAIRE 2011



COLLABORATION SPÉCIALE :

- Jean-Marc Villemaire, MD, FRCP, Nucléiste
- Patrice Deslauriers, MD, Nucléiste
- Grégoire Blais, MD, CSPQ, Nucléiste
- Raymond Taillefer, MD, ABNM, FRCP
- Bernard Songy, MD, MSC, Nucléiste et cardiologue
- France Hamelin, TMN
- Daniel Tétreault, TMN
- Mélanie Gignac, TMN
- Louis Laflamme, MD, FRCP(c)
- Michel Leblanc, MD, RCPSC, ABNM
- Michel Picard, MD, FRCP



Illuminating innovation

Illuminating innovation

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

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



1-800-811-5500

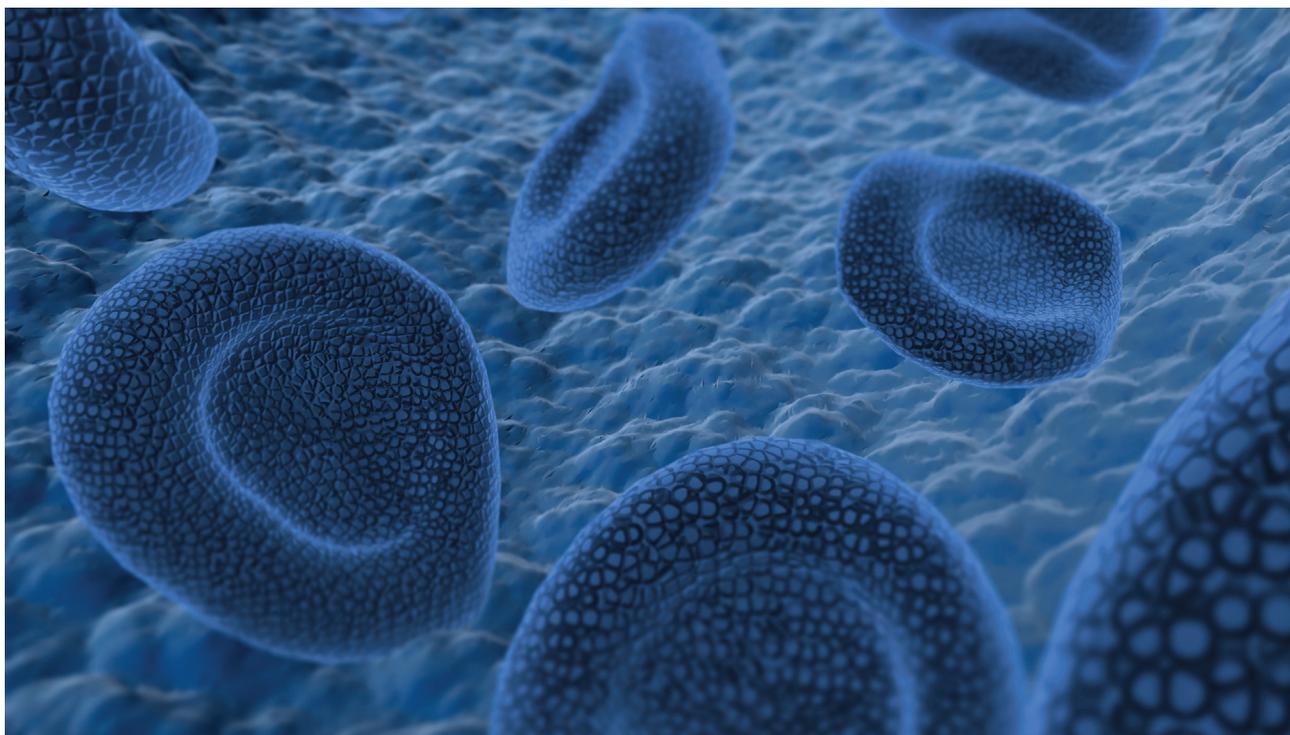




Jean Marc Villemaire, MD, FRCP
Médecin nucléiste

Centres hospitaliers universitaires affiliés Enfant Jésus et Saint Sacrement de Québec

L'UTILISATION DES GLOBULES BLANCS MARQUÉS AVEC L'INDIUM¹¹¹ ET LE HMPAO -TC^{99M} DANS LA RECHERCHE DE PROCESSUS INFECTIEUX



INTRODUCTION

Rubor, calor, tumor et dolor. Les signes de l'inflammation sont connus depuis l'antiquité. Le spectre du processus inflammatoire-infectieux passe de la simple pustule, facile à diagnostiquer et à traiter, à la fièvre d'origine indéterminée (FUO), plus complexe dans son investigation et dans sa prise en charge. Le clinicien, aux prises avec un patient qui présente un syndrome infectieux avec un profil biochimique évocateur, soit une vitesse de sédimentation (VS) et une protéine C réactive (CRP) élevées, se doit de préciser le plus possible le site et l'étendue de l'atteinte infectieuse pour initier un traitement adéquat. La médecine nucléaire possède des outils puissants pour évaluer la force et l'étendue de l'agression.

PHYSIOPATHOLOGIE

L'inflammation-infection se divise en deux phases : aiguë et chronique.

Durant la phase aiguë, il y a une importante vasodilatation (*concept 1*), une extravasation de plasma et de leucocytes au site infecté. Par des phénomènes de cascades et de chimiotaxies, il y a accumulation de leucocytes au site de l'infection. Il s'agit essentiellement de polymorphonucléaires (PMN) (*concept 3*). Si l'infection est osseuse, il y a remodelage osseux lytique et blastique (*concept 2*). Le tableau 3 résume les différents concepts.

La phase chronique est un échec au processus de guérison et de restauration fonctionnelle de l'organe - pour l'os, il y a persistance du remodelage

osseux mais qui peut être moins intense (*concept 2*). Durant cette phase, le flot sanguin diminue (*concept 1*) et les populations cellulaires au site sont modifiées avec moins de PMN et davantage de macrophages et de fibroblastes (*concept 3*).

Il y a abcès quand la charge infectieuse est telle qu'il y a formation d'une collection purulente. Durant la phase d'abcédation, il y a une importante accumulation de PMN au pourtour de la collection.

APPORT DE LA MÉDECINE NUCLÉAIRE

Il y a essentiellement trois méthodes utilisées en médecine nucléaire pour détecter les sites d'infection : le gallium, les leucocytes marqués et le fluorodésoxyglucose (FDG) en tomographie par

Tableau 1 Indications des méthodes d'investigation selon les pathologies

Leucocytes marqués	Gallium ⁶⁷
Ostéomyélite	Spondylodiscite
Pied diabétique	Patient immunocompromis
Douleur post prothèse hanche genou	FUO
Infection prothèse vasculaire	
Fièvre d'origine indéterminée (FUO)	
Maladie inflammatoire intestinale	
Arthrite septique	

Tableau 2 Avantages respectifs des différentes méthodes.

	Leucocytes marqués	Gallium ⁶⁷
Sensibilité	+++	+++
Spécificité	+++	+
Rapidité du diagnostic	+++	+
Dose de radiation au patient	+	+++
Imagerie en scintitomographie	+++	++

+ : faible ++: moyen +++: élevé

Tableau 3 Concepts - clés

Concept 1 (C1)	Flot augmenté - Hyperhémie
Concept 2 (C2)	Remodelage osseux
Concept 3 (C3)	Accumulation de leucocytes

émission de positron (TEP) (cette dernière méthode ne sera pas traitée ici).

- Le gallium ⁶⁷ est un radiotracer produit par cyclotron qui se lie à la transferrine dans le sang en formant un complexe stable au pH sanguin normal. Au site où il y a une infection, le pH local est plus acide et le gallium y est déposé.

Ce traceur permet de détecter la plupart des infections; il est donc sensible, mais peu, il est peu spécifique, car il s'accumule aussi dans les sites inflammatoires néoplasiques, de même qu'aux sites où il y a un os qui se remodele en général, par exemple dans les fractures, en postopératoire de chirurgies orthopédiques ou dans les arthropathies de Charcot.

Le gallium présente aussi le désavantage que les images doivent être faites de 48 à 72 heures après l'injection, ce qui peut augmenter le temps de séjour d'un patient à l'hôpital.

- Le marquage des leucocytes est une technique bien établie qui s'effectue facilement dans tout centre hospitalier. Les leucocytes peuvent être marqués de deux façons, soit avec de l'indium¹¹¹, soit avec du HMPAO Tc^{99m}.

Deux commentaires au sujet de la technique de marquage : il faut être capable de prélever une bonne quantité de sang au patient (autour de 60 ml). Les patients difficiles à piquer ou qui ont des accès veineux instables doivent souvent être injectés au gallium même si c'est un agent moins spécifique. Il faut également mentionner qu'une procédure stricte et rigoureuse de vérification doit être en place avant de réinjecter tout produit sanguin à un patient, afin de s'assurer que le patient reçoive ses leucocytes et non ceux du patient d'à côté ... ce qui serait dramatique, on en convient.

Les leucocytes marqués ont une sensibilité de détection des infections aiguës de 90% et des infections chroniques de 86 %. Bien que cette sensibilité se compare à la sensibilité de détection des infections avec le gallium, celui-ci a une faible spécificité - 64% si on la compare à la celle des leucocytes marqués qui se situe autour de 95%. Pour le clinicien, le prix à payer est un taux de faux positifs élevé et une utilisation inappropriée d'antibiotiques coûteux, voire de chirurgies inutiles.

INDICATIONS DE L'IMAGERIE AVEC LEUCOCYTES MARQUÉS ET AVEC GALLIUM

Un point important à retenir est que les leucocytes marqués sont moins

sensibles pour la détection des spondylodiscites et pour les infections opportunistes. Le meilleur choix de traceur pour ces deux indications est donc le gallium. Le tableau 1 résume les principales indications.

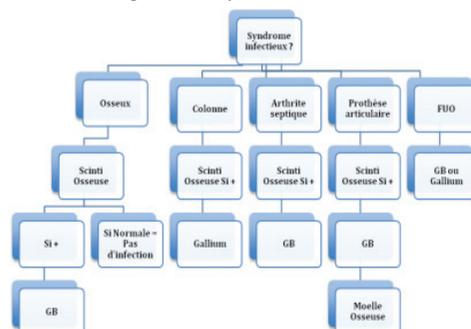
COMPARAISON DES MÉTHODES DIAGNOSTIQUES

Dans un département de médecine nucléaire standard, le clinicien et le nucléiste ont deux alternatives pour imaginer l'infection. L'algorithme décisionnel (figure 1) résume la démarche optimale à suivre pour le patient.

Les avantages respectifs des différentes méthodes sont résumés au tableau 2. Il faut noter que selon une récente étude, la dose efficace - c'est à dire la dose d'énergie que le patient reçoit par la radiation - avec le gallium est **au moins deux fois plus élevée** que celle des leucocytes marqués avec indium¹¹¹ ou HMPAO Tc^{99m}.

Quand les deux méthodes sont disponibles dans un département de médecine nucléaire, on peut se demander s'il est *éthiquement* acceptable de substituer, pour une raison de coûts, un traceur, le gallium, moins performant au niveau diagnostique et qui irradie davantage, à une méthode autre, celle des leucocytes marqués, plus précise et qui irradie moins. Le coût d'un traitement antibiotique ou chirurgical chez un patient avec un gallium faussement positif, doit être inclus dans l'évaluation coût - bénéfice d'une démarche diagnostique.

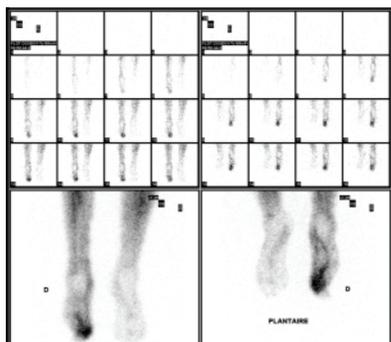
Figure 1
Algorithme d'investigation
GB : leucocytes marqués
Scinti : scintigraphie
Si + : si examen avec anomalie significative, passer au test suivant



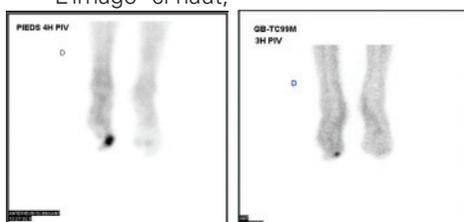
CAS CLINIQUES

Patient 1 : Un homme de 69 ans, diabétique qui se présente pour une dou-

leur au premier orteil du pied droit depuis plusieurs jours.



Images de flot et de phase immédiate : hyperhémie intense 1^{er} orteil pied droit (C1) L'image ci-haut,



à gauche, est l'image osseuse en phase tardive (C2), alors que celle de droite avec leucocytes marqués témoigne de façon évidente d'une ostéite (C3).

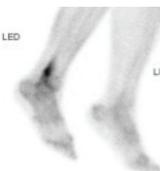
Patient 2 : Une femme âgée de 87 ans qui se présente pour une lésion ostéolytique au niveau mandibulaire. Elle est souffrante.



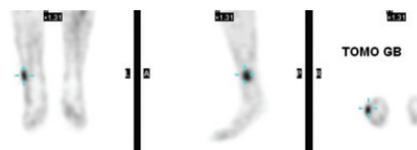
Comme il s'agit d'une lésion chronique, la réaction osseuse (C2) au niveau mandibulaire droit est peu active (image de gauche).

Par contre, l'image tardive avec leucocytes marqués (C3) (image de droite) montre clairement qu'il s'agit d'une ostéite mandibulaire.

Patient 3 : Patiente de 79 ans, qui se présente pour une douleur post plaque et vis pour une fracture à la cheville droite.



L'image tardive de la scintigraphie osseuse montre une fixation intense (C2) au péroné distal droit. Remodelage osseux postchirurgical ou ostéite ?



Des images avec leucocytes marqués en tomographie (images en 3 dimensions) obtenues au niveau des chevilles et des pieds confirment l'ostéite du péroné distal droit (C3).

CONCLUSION

Les agents pathogènes infectieux ont agressé l'homme depuis l'aube des temps. Les paléopathologistes ont démontré que les momies égyptiennes étaient porteuses de stigmates d'ostéites. Depuis une quarantaine d'années, grâce à la médecine nucléaire, on peut mieux diagnostiquer plusieurs pathologies morbides et potentiellement mortelles comme le sont les infections.

La scintigraphie avec leucocytes marqués et la scintigraphie au gallium sont deux outils indispensables pour le clinicien. Bien utilisées, elles permettent d'administrer le bon traitement au bon patient. ●

GE Santé

Discovery NM 530c et Discovery NM/CT 570 basée sur la technologie CZT et Alcyone De nouvelles perspectives s'ouvrent pour la cardiologie en médecine nucléaire!

La technologie Alcyone associe les détecteurs Cadmium-Zinc-Telluride (CZT), à la collimation pinhole focalisée, à la reconstruction 3D et à l'acquisition statique de données, de manière à améliorer le flux de travail, la gestion de la dose, la qualité des soins apportés au patient ainsi que la qualité générale de l'image.

Grâce à sa conception exclusive basée sur la technologie Alcyone, les appareils Discovery NM 530c et Discovery NM/CT 570c relèvent les plus grands défis de la cardiologie nucléaire : temps d'examen plus courts, qualité d'image optimisée avec moins d'artefacts de mouvement, plus de flexibilité dans la gestion de la dose, meilleur rendement.

GE Santé est l'un des chefs de file utilisant des technologies innovatrices qui permettent aux cliniciens d'orienter la cardiologie nucléaire vers des nouvelles directions.

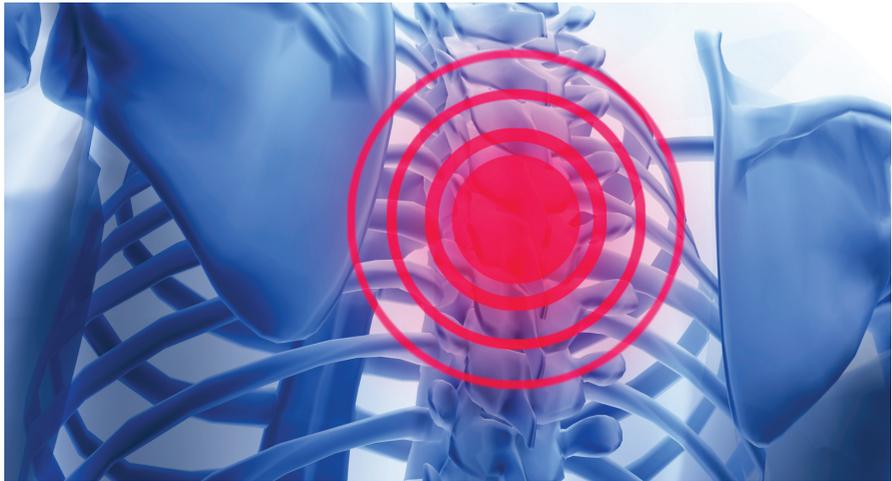
Pour en connaître davantage, visitez s'il vous plaît notre site www.gehealthcare.com





Patrice Deslauriers
Médecin nucléiste,
Centres Hospitaliers des Sept-Îles
et Hôtel-Dieu de Lévis

FRACTURES OCCULTES MULTIPLES, BILAN MÉTASTATIQUE: LA SCINTIGRAPHIE OSSEUSE PANCORPORELLE POUR ÉVALUER LE SQUELETTE ENTIER EN UN COUP D'OEIL



Le squelette humain est constitué de 206 os différents. La majorité d'entre eux peuvent être imagés en médecine nucléaire. En effet, la scintigraphie osseuse pancorporelle (SOP) est utilisée depuis environ une cinquantaine d'années pour investiguer les pathologies osseuses. Elle demeure toujours un atout important en imagerie osseuse malgré l'avancée de nombreuses autres technologies.

AVANTAGES DE LA SCINTIGRAPHIE

- Balayage pancorporel:

Contrairement aux autres modalités d'imagerie telle que la graphie simple, le TDM, ou la résonnance magnétique, la SOP permet d'imager le squelette entier en un seul examen, sans augmenter la dose de radiation pour le patient. Il s'agit d'un avantage pour l'évaluation de métastases, de douleurs multifocales, de maladies osseuses pluriostotiques (Paget, dysplasie fibreuse, arthrose...)

- Sensibilité:

La SOP permet un diagnostic précoce, souvent bien avant les manifestations radiologiques. En effet, il faut une lyse ou une déminéralisation de plus de 50% pour être visible sur un rayon X, alors que la scintigraphie se positive dès le début du processus.

- Anatomie complexe:

Les modalités radiologiques ont pour avantage une meilleure résolution anatomique. La SOP permet de révéler s'il y a présence, ou non, d'une irritation osseuse active. Voilà un avantage en présence de structure

anatomique complexe (poignet, cheville, matériel orthopédique...). Par exemple, on peut détecter un foyer d'ostéochondrite du dôme astragalien suite à une entorse qui tarde à guérir. La scintigraphie est l'examen de choix pour examiner une douleur au poignet en présence d'un rayon X normal. Elle permet également d'évaluer un descellement ou une fracture au sein d'une prothèse, pour ne nommer que quelques situations.

TECHNIQUE

Aucune préparation n'est nécessaire. On injecte au patient un marqueur radioactif constitué d'un diphosphate couplé à un isotope, le technétium. Les images sont obtenues de 2 à 4 heures plus tard à l'aide d'une gamma caméra. Les nouvelles générations d'équipement permettent d'imager le squelette entier en aussi peu que 5 minutes. Une tomoscintigraphie ciblée sur une région donnée peut être obtenue pour augmenter la sensibilité ou mieux localiser une anomalie. La seule contre-indication serait une allergie connue au radio pharmaceutique, phénomène extrêmement rare.

APPLICATIONS CLINIQUES

Il existe autant d'indications pour réaliser une SOP qu'il existe de patholo-

gies osseuses. Voici une liste des indications les plus répandues :

- Détection et suivi de métastases osseuses
- Fractures difficiles à évaluer sur rayon X (fracture de stress, ostéoporotique...)
- Détection et suivi de spondylodiscites
- Sepsis osseux
- Dystrophies sympathiques réflexes
- Nécroses avasculaires
- Prothèses articulaires
- Douleurs osseuses localisées ou multicentriques
- Corrélations d'anomalies osseuses sur rayon X (Hémangiome, lésion blastique ou lithique...)
- Autres lésions osseuses (Paget, dysplasie, ostéome...)
- Évaluation de douleurs articulaires

CAS CLINIQUE

Voici quelques exemples cliniques démontrant l'utilité de la SOP :

- Un homme de 40 ans, accidenté de la route, ressent des douleurs au dos et à la hanche droite. Une SOP normale (Fig.1) élimine la possibilité de fractures et nous oriente plutôt vers une cause musculaire.

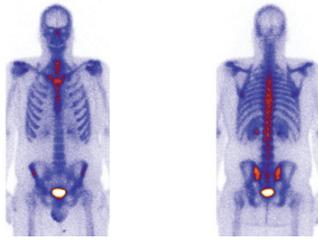


Figure 1
Scintigraphie osseuse pancorporelle normale. Le rachis, le sternum, les articulations sacroiliaques et les articulations sont légèrement rehaussés de façon physiologique.

- Ayant chuté quelques jours plus tôt, une dame de 72 ans décrit une douleur marquée au thorax. La SOP confirme de multiples fractures (Fig.2). Les rayons X ne montrent que la fracture à l'épaule gauche.

- Un infiltrat pulmonaire évolutif, initialement attribué à une pneumonie, chez un autre patient s'accompagne d'une lésion blastique de D10 sur l'étude TDM. La SOP montre de multiples métastases (Fig.3).

- On peut réaliser une scintigraphie pour une région spécifique, par exemple pour tenter d'expliquer une douleur au talon

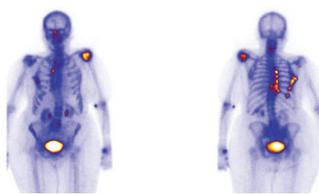


Figure 2
Multiples fractures du rachis dorsal, du grill costal droit, de l'épaule gauche et du bassin chez une dame de 70 ans ostéoporotique avec histoire de chute et rayons X normaux.

chez un jeune athlète. La scintigraphie explique l'origine de la douleur, soit une fracture de stress au talon (Fig.4).

EN CONCLUSION

Les développements technologiques en médecine nucléaire font de la SOP un outil diagnostique des plus utiles pour évaluer une multitude de pathologies osseuses.

La scintigraphie osseuse pancorporelle permet, en quelques minutes et à peu de coûts, une évaluation du squelette entier pour le diagnostic, l'évaluation de l'étendue et de l'agressivité d'anomalies, du bon suivi et de la réponse au traitement. ●

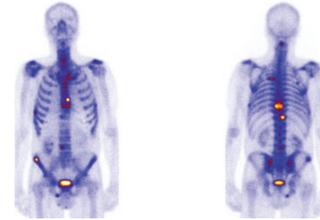


Figure 3
Multiples métastases osseuses au niveau du rachis dorsal, du grill costal, du bassin et du sternum chez un homme de 65 ans asymptomatique avec masse pulmonaire.

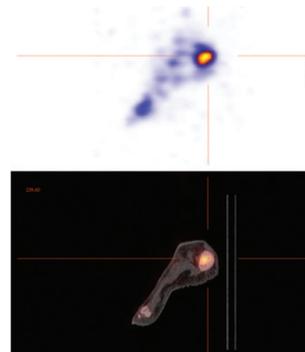


Figure 4
Fracture occulte du calcaneum suite à une chute avec rayons X normal et douleur au talon persistante depuis 10 jours. La scintigraphie du pied est coregistrée avec une étude TDM pour une meilleure localisation anatomique.

GE Healthcare

Discovery NM 530c our CZT-Based Alcyone Technology The potential to open new perspectives in Nuclear Cardiology!

Alcyone Technology combines Cadmium Zinc Telluride (CZT) detectors, focused pin-hole collimation, 3D reconstruction, and stationary data acquisition, to improve workflow, dose management, patient care and overall image quality.

Thanks to its unique design with Alcyone Technology, Discovery NM 530c and Discovery NM/CT 570c addresses major Nuclear Cardiology challenges: shorter exam time, improved image quality with less motion artefacts, more flexibility in dose management, higher throughput.

At GE Healthcare, we're committed to pioneering technologies that enable clinicians to take nuclear cardiology in new directions.

To learn more, please visit www.gehealthcare.com





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

Depuis quelques années il y a eu au Québec un déploiement important de caméras hybrides précisément appelé caméras SPECT-TDM, appareils que l'on trouve maintenant dans la plupart des départements de médecine nucléaire québécois.

La SPECT-TDM est une caméra conventionnelle de médecine nucléaire auquel est accouplée un tomodesitomètre de qualité diagnostique ou non et pouvant avoir de 1 à 64 barrettes. Le tomodesitomètre se situe d'ailleurs juste en arrière des détecteurs scintigraphiques.

Ces appareils ont donné un nouveau souffle à la médecine nucléaire en ajoutant des données anatomiques à des examens dont le contenu était principalement physiologique.

L'utilisation du SPECT-TDM ne se fait pas systématiquement pour tous les patients. On évalue au préalable la pertinence de son utilisation. Dans l'affirmative le tomodesitomètre se fait immédiatement après l'acquisition scintigraphique tridimensionnelle. De ce fait le patient est dans la même position pour les deux examens. Une image de fusions entre les données scintigraphiques et radiologiques est réalisable. Ceci permet donc de mieux localiser et caractériser les lésions. De plus lorsque le tomodesitomètre est réalisé la radiation supplémentaire administrée au patient est très faible car les protocoles d'acquisition des caméras SPECT-TDM sont ajustés en conséquence.

Malgré que la littérature de médecine nucléaire documente l'utilité et l'importance clinique des caméras SPECT-TDM, de nombreux professionnels de la santé connaissent mal ces

LA VENUE DE LA SPECT-TDM EN MÉDECINE NUCLÉAIRE : EST-CE UNE OUTIL SUPERFLU OU EST-CE UN ÉQUIPEMENT CLINIQUE DE PREMIER PLAN ?

appareils et leurs utilités dans le travail quotidien des nucléistes.

Par quelques exemples cliniques, nous tenterons de démontrer l'impact clinique de la SPECT-TDM sur les soins aux patients.

CAS NO.1 : ADÉNOME PARATHYROÏDIEN

Une dame de 59 ans présente des calculs urinaires à répétitions. L'investigation révèle une calcémie et une PTH très élevée. La scintigraphie parathyroïdienne au SESTAMIBI démontre une captation en dessous du pôle inférieur gauche de la thyroïde, juste en arrière de la clavicule et représentant un adénome parathyroïdien. En salle d'opération ce dernier n'est pas localisable. Le nucléiste est appelé en salle d'opération et présente l'image de fusion qui démontre avec précision la position anatomique de l'adénome. L'adénome est immédiatement trouvé par le chirurgien.

Depuis l'équipe de chirurgie de cet hôpital utilise systématiquement cette image de fusion et objectivement après son utilisation avec quelques patients une diminution du temps opératoire est observée.

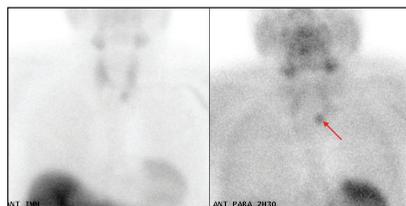


IMAGE 1 : clichés planaires de scintigraphie parathyroïdienne au SESTAMIBI démontrant un adénome au pôle inférieur droit.

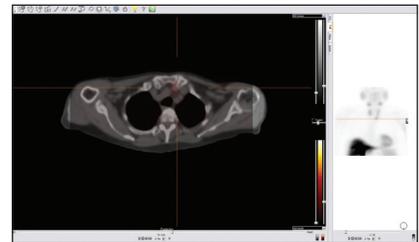
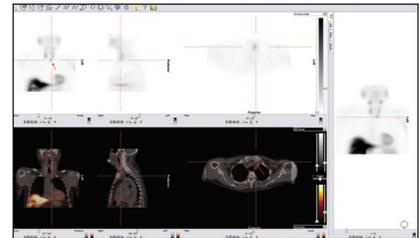


IMAGE 2 A/B : image de fusion démontrant clairement l'adénome parathyroïdien en rétro claviculaire droit.

CAS NO.2 : FRACTURE DE L'ASTRAGALE

Une dame de 50 ans fait une chute d'une hauteur de 10 pieds. Une douleur vive est ressentie le lendemain de la chute. Quatre clichés radiologiques ont été fait dans les deux semaines suivantes et aucun n'a révélé quoique ce soit.

Une scintigraphie osseuse avec acquisition SPECT-TDM, est faite et celle-ci révèle une intense captation de l'astragale droit sur la scintigraphie étant compatible avec une fracture. L'image de fusion la démontre clairement et que de plus elle n'est pas déplacée. L'orthopédiste consulte l'image de fusion et sans autre examen immobilisa la patiente pour 6 semaines.

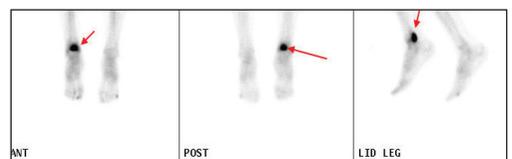


IMAGE 3 : clichés planaires de scintigraphie osseuse avec fracture au niveau de l'astragale droit.

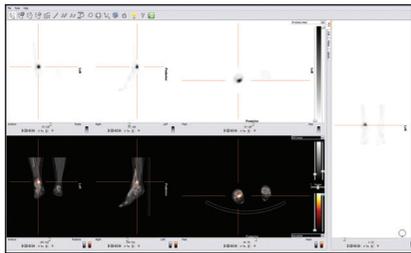


IMAGE 4A/B : images de fusions démontrant aussi la fracture et confirmant qu'elle n'est pas déplacée.

CAS NO. 3 ET 4 : LÉSIONS DORSALES ET LOMBAIRES CHEZ DES PATIENTES AYANT UN CANCER DU SEIN. MÉTASTASES OU NON ?

Deux patientes se présentent le même jour dans un département de médecine nucléaire québécois pour douleurs mal définies au dos. Ces deux patientes ont eu un cancer du sein il y a quelques années et des clichés radiologiques simples effectués récemment se sont avérés normaux.

La première patiente, Madame A présente une captation unique à la scintigraphie osseuse fortement suspecte de métastase au niveau de D10. La deuxième patiente, Madame B, présente une captation suspecte de néoplasie à L2 qui n'était pas présente lors de la scintigraphie faite deux ans auparavant.

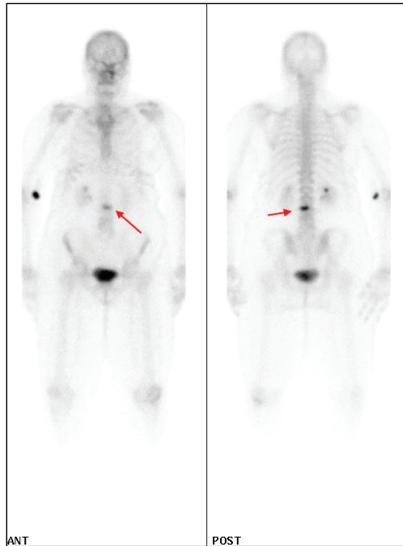


IMAGE 5A/B : clichés planaires de Madame A avec lésion suspecte au niveau de D10 et cliché planaire de Madame B avec lésion suspecte au niveau de L2.

L'image de fusion de Madame A, revue avec un radiologiste, démontre une lésion lytique non équivoque de D10. Sans autre examen la patiente est référée par son chirurgien en radio oncologie où après un tomодensitomètre pré traitement de la radiothérapie a été fait.

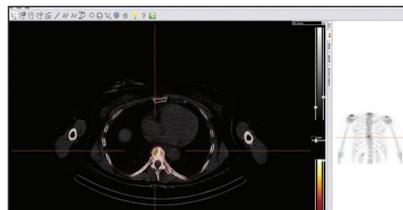
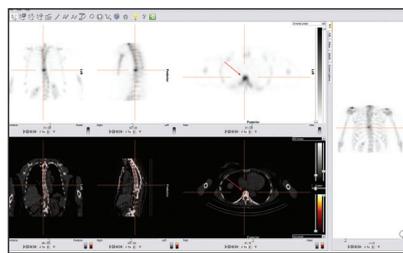


IMAGE 6A/B : Image de fusion avec lésion lytique au corps vertébral de L2.

L'image de fusion de Madame B quant à elle, est plus rassurante. La lésion suspecte vue à la scintigraphie au niveau de L2 correspond sur l'image de fusion à un processus dégénératif discal non équivoque. Aucune investigation subséquente n'a été faite et la patiente fut traitée pour se trouble dégénératif.

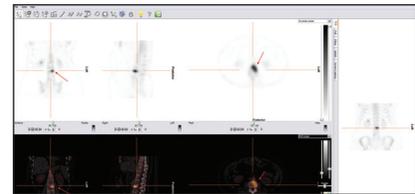


IMAGE 7 : Image de fusion démontrant une atteinte dégénérative discale sévère juste au-dessus de L2.

EN CONCLUSION

Depuis plus de dix ans est apparue une nouvelle génération de caméras en médecine nucléaire, c'est-à-dire des caméras où est intégré un tomодensitomètre. Ces nouveaux appareils ont permis de jumeler des données physiologiques obtenues par des scintigraphies à des données anatomiques. Le bénéfice aux patients est notoire car cela permet d'avoir une localisation plus précise de certaines pathologies. De plus dans de nombreux cas elle permet de préciser l'aspect radiologique de certaines pathologies et permettant souvent fois éviter certains examens supplémentaires qu'auraient imposé les caméras de médecine nucléaire plus conventionnelles.

L'utilisation de ces caméras SPECT-TDM ne rallonge que de quelques minutes les examens en médecine nucléaire et n'amène aux patients que très peu de radiations supplémentaire avec des protocoles d'acquisition bien ajustés.

En pratique dans plusieurs hôpitaux, l'utilisation de la SPECT-TDM, aident non seulement les nucléistes mais plusieurs radiologistes; ceux-ci consultent nos études tomодensitométriques qu'elles soient diagnostiques ou non et les comparent aux leurs et peuvent dans certains cas évaluer la progression de certaines lésions.

Les cas cliniques présentés témoignent de l'utilité clinique qu'a la SPECT-TDM dans les soins aux patients. Mais il existe de nombreuses autres applications dans de nombreuses sphères tel qu'en endocrinologie, cardiologie, néphrologie, hémorragie digestive, etc... Cette modalité diagnostique n'est plus marginale et est bien implantée au Québec. ●

APPORTS CLINIQUES DES ÉTUDES RADIOISOTOPIQUES DE PERFUSION MYOCARDIQUE.

CLINICAL APPLICATIONS OF RADIONUCLIDE MYOCARDIAL PERFUSION IMAGING STUDIES.

Raymond Taillefer,
MD, ABNM, FRCP

Directeur du département de médecine nucléaire de l'Hôpital du Haut-Richelieu
Professeur titulaire de médecine nucléaire, Université de Montréal.

Director, department of nuclear medicine de l'Hôpital du Haut-Richelieu
Professor of Nuclear Medicine, Université de Montréal.



La médecine nucléaire cardiologique, particulièrement depuis l'avènement de la tomoscintigraphie synchronisée à l'électrocardiogramme et des nouveaux radiotraceurs marqués au ^{99m}Tc , a connu un essor considérable, tant au niveau du diagnostic que de la stratification du risque futur d'événements cardiaques. Près de 10 millions d'études de perfusion myocardique (EPM) sont réalisées annuellement, aux États-Unis seulement. La médecine nucléaire cardiologique joue maintenant un rôle essentiel dans tous les services et départements de médecine nucléaire du pays. Le rôle des EPM ne se limite plus au diagnostic de la maladie coronarienne athérosclérotique (MCAS) mais revêt de plus en plus un rôle de pronostic et d'évaluation des différentes modalités thérapeutiques utilisées dans le traitement ou la prévention clinique de la MCAS. Le but du présent article est de revoir les principales indications cliniques des EPM, actualisées, pour le clinicien référant.

PRINCIPES DE RÉALISATION DES EPM

Le principe de base des EPM est d'utiliser des radiotraceurs qui se distribuent dans le myocarde proportionnellement au débit sanguin coronarien régional. C'est ainsi qu'un rétrécissement local d'une artère coronarienne amènera une diminution du flot sanguin régional et, par conséquent, entrainera une hypofixation relative du radiotracteur au niveau du myocarde distalement à la sténose. Afin d'obtenir une étude diagnostique, nous devons procéder à une première injection du radiotracteur au repos, c'est-à-dire lorsque le flot sanguin coronarien est à peu près identique dans toutes les régions du cœur, et à une seconde injection à l'effort (épreuve sur tapis roulant ou épreuve de stimulation pharmacologique), où il y aura une différence entre les zones desservies par des artères normales et celles desservies par des artères sténotiques. La comparaison du degré de captation du radiotracteur entre les différentes parois du cœur et entre les études à l'effort et au repos permet donc d'établir le diagnostic de MCAS (figures 1-3). Le but des EPM n'est pas de documenter le degré de la sténose, mais de démontrer le degré et l'extension du territoire ischémique.

Le thallium-201 a été, pendant plus de 15 ans, le principal radiotracteur utilisé pour les EPM. Cependant, ses propriétés physiques sous-optimales ont stimulé les recherches

The introduction of ECG-gated myocardial tomoscintigraphy along with new ^{99m}Tc -labeled myocardial perfusion radiotracers significantly contributed to an increased use of radionuclide myocardial perfusion imaging (MPI) in clinical practice, not only in the diagnosis of coronary artery disease (CAD) but also in risk stratification of cardiac events. Close to 10 millions of MPI procedures are performed each year in USA alone. Nuclear cardiology now plays an important role in departments of nuclear medicine throughout the country. The role of MPI is not limited anymore to the diagnosis of CAD but is also extended to risk stratifica-

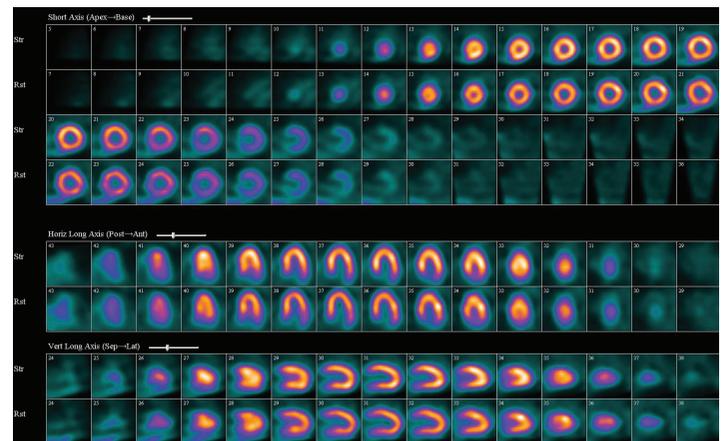


Figure 1:

EPM normale. Chaque image correspond à une tranche de 6 mm du myocarde. Les rangées supérieures représentent les études à l'effort tandis que les rangées inférieures ont été obtenues au repos. Les trois groupes d'images représentent trois incidences différentes. Dans ce cas-ci la distribution du radiotracteur au niveau du myocarde est uniforme au repos et à l'effort, confirmant que l'étude est normale.

Normal MPI study. Each image corresponds to a 6 mm slice of the myocardium. The upper rows represent the study at stress and the lower rows are the studies at rest. The 3 groups of images correspond to 3 different incidences. In this case, the distribution of the radiotracer is uniform both at rest and at stress, corresponding to a normal study.

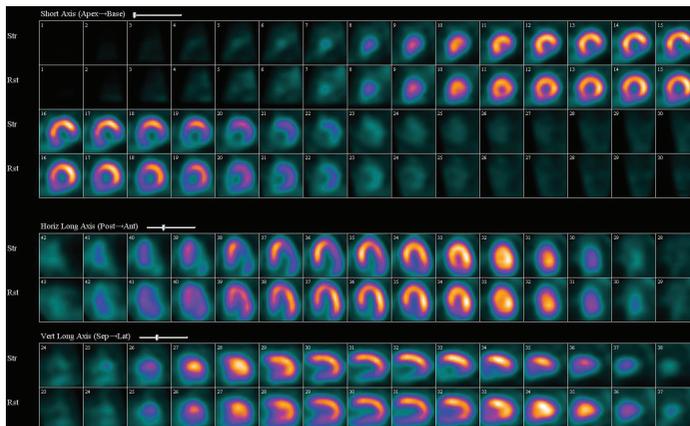


Figure 2:

Ischémie de la paroi inférolatérale chez un patient avec une sténose de 90% de la coronaire droite et de la circonflexe. Le patient a déjà eu un infarctus de la paroi inférieure (déficit au repos). Le déficit est beaucoup plus important à l'effort

Inferolateral ischemia in a patient with a 90% stenosis of the right coronary artery and left circumflex.. The patient had a previous inferior wall myocardial infarction (rest defect). The defect is more significant at stress.

afin d'obtenir des agents marqués au ^{99m}Tc -technétium, aux propriétés physiques, cliniques et commerciales beaucoup mieux adaptées à notre environnement clinique. De ces recherches sont issus le ^{99m}Tc -Sestamibi (connu sous le vocable MIBI pour Méthoxy-IsoButyl-Isonitrile) initialement, et le ^{99m}Tc -Tétrofosmin (connu sous le vocable de Myoview) par la suite.

Afin d'obtenir une étude diagnostique, nous devons procéder à une injection du radiotracer à l'effort. Le type d'effort le plus fréquemment utilisé est le tapis roulant, selon les protocoles cliniques bien standardisés. Il est primordial que le radiotracer soit administré par voie intraveineuse lorsque le patient a atteint au moins 85% de la fréquence cardiaque maximale prédite selon l'âge. Si ce seuil n'est pas atteint, la sensibilité des EPM, même si toujours supérieure à l'épreuve à l'effort seule, diminue.

Malheureusement, plusieurs patients ne peuvent atteindre ce seuil. Dans ce cas, la stimulation pharmacologique est le substitut idéal à l'épreuve d'effort sur tapis roulant. Pour ce faire, différents agents peuvent être utilisés : dipyridamole, adénosine, dobutamine ou régadénosone. Le dipyridamole est de loin l'agent le plus utilisé au Canada pour les interventions pharmacologiques. Actuellement, l'intervention pharmacologique est utilisée chez environ 70-75% de l'ensemble des EPM, versus 25% pour l'effort sur tapis roulant. Peu importe le type d'étude utilisée (effort ou pharmacologique), la sensibilité et la spécificité des EPM est d'environ 85% à 95% dans le diagnostic de MCAS. Le tableau I résume les types de candidats aux études sous dipyridamole. Grâce aux études sur tapis roulant et aux études avec intervention pharmacologique, à peu près tous les patients peuvent avoir une EPM.

Les études de perfusion jumelées aux études de fonction (synchronisation à l'électrocardiogramme, permettant de voir le cœur en mouvement ainsi que la détermination de la fraction d'éjection du ventricule gauche et des anomalies

tion and evaluation of various therapeutic modalities. The goal of the following article is to briefly review the updated major clinical indications of MPI for the referring clinician.

PRINCIPLES OF MPI

The basic principle of MPI is to use radiotracers showing a cardiac uptake which is proportional to the regional coronary artery blood flow. Therefore, a local coronary artery stenosis will result in a decreased regional blood flow and subsequent relative myocardial perfusion defect distal to the stenosis. In order to obtain a diagnostic study, the radiotracer is injected both at rest (where the coronary artery blood flow is relatively uniform throughout the myocardium) and at stress (treadmill stress test or pharmacologic stress test) where differences between normal vascular territories and those supplied by a stenotic vessel can be detected. The comparison of the level of myocardial uptake between the various myocardial walls and between the rest and stress studies will allow for the diagnosis of CAD (figures 1-3). The goal of MPI studies is not to detect the degree of stenosis but to demonstrate the degree and extension of the ischemic territory.

For more than 15 years, Thallium-201 has been the major radiotracer used for MPI. However, its sub-optimal physical characteristics helped stimulating researches in order to obtain ^{99m}Tc -technetium-labeled myocardial perfusion imaging agents. The physical, clinical and commercial characteristics of ^{99m}Tc -technetium are better suited to the clinical environment. From these researches, ^{99m}Tc -Sestamibi (known as MIBI for Méthoxy-IsoButyl-Isonitrile) initially and ^{99m}Tc -Tétrofosmin (known as Myoview) after were introduced.

In order to obtain a diagnostic study, the radiotracer must be injected at stress. The most frequent stress test is the treadmill stress test, using well standardized clinical protocols. The radiotracer is injected intrave-

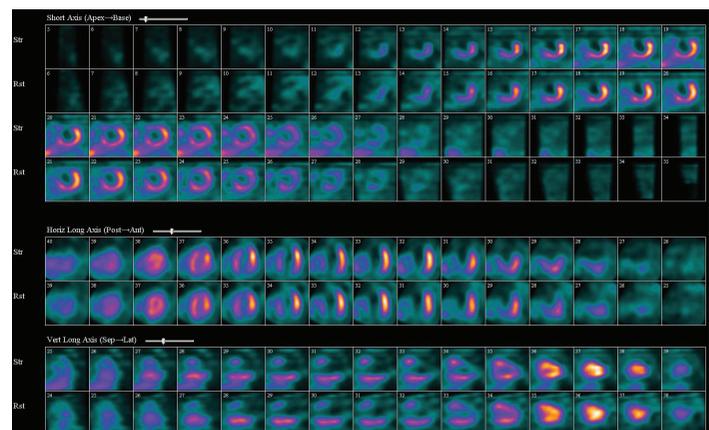


Figure 3:

Infarctus transmural de l'apex et du territoire antéro-septal. Présence d'un déficit fixe au niveau des études à l'effort et au repos.

Transmural infarction of the apex and anteroseptal walls. Fixed defect on both rest and stress studies.



TABLEAU I :
CANDIDAT(E)S POUR LES ÉTUDES
PHARMACOLOGIQUES (DIPYRIDAMOLE
OU ADÉNOSINE)

1- Patients qui ne peuvent effectuer aucun effort.

- a. Maladie vasculaire périphérique
- b. Troubles neuro-musculo-squelettiques

2- Patients qui peuvent effectuer un effort limité.

- a. Maladie pulmonaire obstructive chronique
- b. Infarctus du myocarde récent (stratification du risque)
- c. Condition physique limitée.
- d. Faible motivation

3- Conditions diverses.

- a. Bloc de branche gauche complet
- b. Syndrome de Wolff-Parkinson-White
- c. Pacing ventriculaire permanent

TABLE I :
CANDIDATES FOR PHARMACOLOGIC STRESS
TEST (DIPYRIDAMOLE OR ADENOSINE)

1- Patient who cannot exercise at all.

- a. Peripheral vascular disease
- b. Neuro-musculo-skeletal disorders

2- Patients who can perform a limited level of exercise.

- a. Chronic obstructive lung disease
- b. Recent myocardial infarction (risk stratification)
- c. Limited physical condition.
- d. Poor motivation.

3- Miscellaneous.

- a. Complete left bundle branch block
- b. Wolff-Parkinson-White syndrome
- c. Permanent ventricular pacing

de contractilité) ont permis d'accroître de façon significative la sensibilité et la spécificité des EPM. Ceci est particulièrement vrai chez la femme, où les artéfacts techniques reliés à l'atténuation mammaire étaient très fréquents au 201-Thallium mais beaucoup moins présents ou plus facilement identifiables lors des études synchronisées effectuées avec des radiotraceurs marqués au 99mTechnétium. Ces améliorations techniques ainsi que l'utilisation beaucoup plus répandue des études pharmacologiques expliquent partiellement la grande utilisation des EPM chez la femme de nos jours. Alors qu'il y a environ 25 ans seulement 10% de l'ensemble des EPM était effectuées chez la femme, ce chiffre avoisine maintenant la parité avec les hommes dans l'ensemble des départements de médecine nucléaire. Ceci reflète les meilleures connaissances de l'incidence réelle de la MCAS chez la femme.

INDICATIONS CLINIQUES DES EPM

Les indications cliniques des EPM ont évolué depuis leur introduction clinique en 1975. Initialement limitées à la détection de la MCAS chronique et des infarctus aigus, de très nombreuses études prospectives effectuées chez de grandes cohortes de patients ont démontré le rôle pronostique primordial des EPM dans l'évaluation du risque futur d'évènements cardiaques. Lors d'études prospectives effectuées chez plus de 65,000 patients, la valeur prédictive négative des EPM est de l'ordre de 99%. Les résultats ont démontré que si une EPM était normale, même chez les patients connus porteurs de MCAS ou chez les patients à haut risque de MCAS (diabétique, multivasculaire, etc.), une EPM normale correspond à un risque d'évènements cardiaques majeurs (infarctus myocardique ou mortalité cardiaque) inférieur à 0.6% par année, ce qui correspond au risque d'évènements cardiaques annuels de la population générale.

En 2009, différentes sociétés savantes reliées aux sciences de la médecine cardiovasculaire (American College of Cardiology, American Society of Nuclear Cardiology, American College of Radiology, American Heart Association, American Society of Echocardiography, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of

nously and the patient must achieve at least 85% of the age predicted maximal heart rate. If this level is not achieved, the sensitivity of MPI, although always superior to the stress ECG alone, will decrease. Unfortunately many patients cannot achieve this level of exercise. In these cases, pharmacological intervention is an ideal substitute to the treadmill stress test. Various agents are used for pharmacologic intervention: dipyridamole, adenosine, dobutamine or regadenosone. Dipyridamole is by far the most frequently used agent for MPI. Approximately 70-75% of MPI are performed with pharmacologic intervention in comparison to 25% for treadmill stress test. Both treadmill stress test and pharmacologic stress test have a similar sensitivity and specificity of 85% to 95% in the diagnosis of CAD. Table I summarizes the type of candidates to pharmacologic stress test. With both treadmill and pharmacologic stress tests, almost every patient can be studied with MPI.

Perfusion studies combined to functional studies (synchronized to ECG, allowing for wall motion and left ventricular ejection fraction determination) significantly increase the sensitivity and specificity of MPI studies. This is particularly true in women where technical artifacts related to breast attenuation were frequent with 201Thallium but less frequent or more easily recognizable with 99mTc-radiotracers ECG-gated studies. These technical improvements and the more common use of pharmacologic intervention partially explain the actual extensive use of MPI in women.

CLINICAL INDICATIONS OF MPI

Since their clinical introduction in 1975, the clinical indications of MPI constantly evolved. Initially limited to detection of chronic CAD and myocardial infarctions, several prospective studies done in very large patients cohorts have demonstrated the very important role of MPI in risk stratification and prognosis for future cardiac events. In prospective studies performed in more than 65,000 patients, the negative predictive value of MPI has been shown to be more than 99%. The

Tableau II :
INDICATIONS CLINIQUES DES ÉTUDES
RADIOISTOPIQUES DE PERFUSION MYOCARDIQUE.

- 1- Détection de la MCAS : patient symptomatique.**
 - a. Évaluation d'équivalent ischémique (non aigu).
 - i. ECG ininterprétable ou normal.
 - ii. Incapacité de faire un effort.
 - b. Douleurs thoraciques aiguës.
 - i. ECG normal
 - ii. Bloc de branche gauche complet
 - iii. Pacemaker
 - iv. Niveau de troponine limite ou équivoque
- 2- Détection de la MCAS : évaluation du risque sans équivalent ischémique.**
 - a. Asymptomatique, chez risque élevé de MCAS.
 - b. Insuffisance cardiaque récente sans MCAS connue
 - c. Fibrillation auriculaire récente sans étiologie évidente.
 - d. Tachycardie ventriculaire
 - e. Syncope chez patient avec risque de MCAS intermédiaire ou élevé.
 - f. Troponines élevées sans évidence de syndrome coronarien aigu.
- 3- Évaluation du risque chez MCAS connue, stable.**
 - a. Épreuve à l'effort équivoque, limite ou discordante.
 - b. Symptômes nouveaux ou qui s'amplifient.
 - i. Angiographie coronarienne anormale ou étude de perfusion myocardique anormale avant l'étude à l'effort.
 - c. Angiographie coronarienne.
 - i. Connaître la signification hémodynamique d'une sténose ou d'une anomalie coronarienne.
 - d. Asymptomatique avec score calcique d'Agatston.
 - i. Risque de MCAS élevé avec score entre 100-400
 - ii. Risque de MCAS avec score > 400
- 4- Évaluation du risque préopératoire pour une chirurgie cardiaque sans condition cardiaque active.**
 - a. Chirurgie à risque intermédiaire.
 - i. Facteurs de risque clinique >1
 - ii. Capacité fonctionnelle inconnue ou faible (< 4 mets)
 - b. Chirurgie vasculaire.
 - i. Facteurs de risque clinique >1
 - ii. Capacité fonctionnelle inconnue ou faible (< 4 mets)
- 5- Évaluation des risques : à l'intérieur de 3 mois d'un syndrome coronarien aigu.**
 - a. Évaluation de la présence d'ischémie avec infarctus transmural ou sous-endocardique.
- 6- Évaluation post-revascularisation (ICP ou PAC).**
 - a. Patient symptomatique.
 - b. Patient asymptomatique
 - i. Revascularisation incomplète
 - ii. > 5 ans post PAC
 - iii. > 2 ans post ICP.
- 7- Évaluation de la viabilité myocardique.**

Légendes pour le tableau II

MCAS : Maladie Coronarienne AthéroSclérotique
 PAC : Pontage Aorto-Coronarien
 ICP : Intervention Coronarienne Percutanée.

Table II :
CLINICAL INDICATIONS OF RADIONUCLIDE MYOCARDIAL PERFUSION IMAGING STUDIES.

- 1- Detection of CAD : symptomatic patient.**
 - a. Evaluation of ischemic equivalent (non-acute).
 - i. ECG : uninterpretable or normal.
 - ii. Unable to exercise.
 - b. Acute chest pain.
 - i. ECG : normal
 - ii. Left bundle branch block
 - iii. Pacemaker
 - iv. Peak troponin levels : borderline or equivocal
- 2- Detection of CAD : risk assessment without ischemic equivalent.**
 - a. Asymptomatic, high risk of CAD.
 - b. New onset or newly diagnosed heart failure without ischemic equivalent
 - c. New-onset atrial fibrillation with unclear etiology.
 - d. Ventricular tachycardia.
 - e. Syncope in intermediate or high- risk CAD patient.
 - f. Troponin elevation without additional evidence of acute coronary syndrome.
- 3- Risk assessment in known chronic stable CAD.**
 - a. Equivocal, borderline, or discordant stress testing.
 - b. New or worsening symptoms.
 - i. Abnormal coronary angiography or abnormal prior stress imaging study.
 - c. Coronary angiography.
 - i. Evaluation of the hemodynamic significance of a known coronary lesion.
 - d. Asymptomatic with coronary calcium Agatston score.
 - i. High CAD risk with score : 100-400
 - ii. High CAD risk with score > 400
- 4- Risk Assessment : Preoperative Evaluation for noncardiac surgery without active cardiac conditions.**
 - a. Intermediate-risk surgery.
 - i. Clinical risk factor >1
 - ii. Poor or unknown functional capacity (< 4 mets)
 - b. Vasclar surgery.
 - i. Clinical risk factor >1
 - ii. Poor or unknown functional capacity (< 4 mets)
- 5- Risk Assessment : within 3 months of an acute coronary syndrome.**
 - a. Evaluation of the presence of inducible ischemia in STEMI or NSTEMI
- 6- Risk Assessment : post-revascularization (PCI or CABG).**
 - a. Symptomatic.
 - b. Asymptomatic
 - i. Incomplete revascularization
 - ii. > 5 ans post CABG
 - iii. > 2 ans post PCI.
- 7- Myocardial viability assessment.**

Legends for table II

CAD : Coronary Artery Disease
 CABG : Coronary Artery Bypass Graft
 PCI : Percutaneous Coronary Intervention.

Nuclear Medicine) ont joint leurs efforts pour développer des grilles de critères d'utilisation appropriée des différentes modalités diagnostiques utilisées en clinique dans le diagnostic de MCAS. Le tableau II résume les indications des EPM qui ont été reconnues comme étant les plus utiles dans l'investigation clinique des patients avec ou sans MCAS connue. Comme on peut le constater, ces indications sont de plus en plus nombreuses et variées. Chacune de ces indications mériterait d'être discutée longuement, mais ceci n'est pas le but du présent article. Nous nous limiterons à un bref résumé de leurs indications.

De façon générale, une des meilleures utilisations des EPM consiste en l'investigation des patients avec un risque clinique intermédiaire de MCAS. L'une des premières indications (qui demeure toujours la plus populaire de nos jours également) était l'évaluation des patients chez qui il existe une discordance entre la symptomatologie et les résultats de l'ECG à l'effort : c'est-à-dire un patient asymptomatique avec épreuve à l'effort positive électriquement (souvent demandé pas les compagnies d'assurance) ou l'inverse, un patient symptomatique avec un ECG négatif à l'effort. Un ECG ininterprétable au repos ne le sera pas plus à l'effort donc, une EPM est tout à fait justifiée dans ces cas.

Les EPM ne servent pas uniquement à détecter la MCAS chez des patients non connus porteurs de MCAS. Les EPM sont aussi très utiles dans l'évaluation des patients avec MCAS connue et documentée. De nos jours, il existe une panoplie de techniques diagnostiques dites non effractives ainsi que des modalités thérapeutiques plus facilement accessibles. Il est fréquent d'effectuer une EPM chez des patients qui ont une ICP avec résultats partiels ou non concluants, dans le but de déterminer s'il y a un territoire à risque d'ischémie ou non.

Les EPM sont également parfaitement indiquées chez les patients à haut risque de MCAS avec soit une symptomatologie, soit un bilan cardiovasculaire limite ou équivoque. Parmi cette catégorie de patients, mentionnons les diabétiques, les hémodialysés, les patients avec histoire familiale importante de MCAS, les patients qui auront une chirurgie vasculaire ou non à haut risque de complications cardiaques, etc...

Le tableau II résume donc les 7 grands chapitres d'utilisations appropriées des EPM. Ces indications ne sont cependant pas limitatives et peuvent varier selon le contexte clinique ou hospitalier.

CONCLUSION

L'évolution technologique récente, tant au niveau des acquisitions scintigraphiques qu'au niveau des radiotraceurs et des agents pharmacologiques utilisés pendant les EPM, a permis d'accroître considérablement les indications cliniques des EPM. La scintigraphie de perfusion myocardique est un outil diagnostique essentiel dans l'évaluation des patients porteurs connus ou non de MCAS sous des formes très variées. ●



results showed that if MPI was normal, even in patients with known CAD or in patients with high risk of CAD (diabetes, multi-vascular....), a normal MPI study corresponded to a risk of future major cardiac events (myocardial infarction or cardiac death) of less than 0.6% per year, which is equivalent to the annual risk of the general population.

In 2009, various medical scientific societies (American College of Cardiology, American Society of Nuclear Cardiology, American College of Radiology, American Heart Association, American Society of Echocardiography, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Nuclear Medicine) developed criteria of appropriate use for MPI and other various imaging modalities in the diagnosis of CAD. Table II summarizes the indications for MPI that have been recognized as the most appropriate and useful in the clinical evaluation of patients with or without known CAD. The number of indications is now significantly increased and various. Each of these indications can be discussed at length but this is not the primary goal of this article. We will limit the discussion to a summary of these indications.

In general, one of the best uses of MPI is in the evaluation of patients with intermediate-risk of CAD. One of the first indication (which is still a very important one) was in the evaluation of patients with discrepancies between symptoms and stress ECG results : asymptomatic patient with positive stress ECG or the inverse, symptomatic patient with normal ECG. An uninterpretable rest ECG will not be helpful at stress and therefore, a MPI is well indicated in this case.

MPI is not only used for detection of CAD in patients with unknown CAD. MPI studies can also be very useful in the evaluation of patients with known CAD. Several noninvasive diagnostic procedures and various therapeutic modalities are available. MPI can be used in patients after PCI with partial or non conclusive results to evaluate the territory at risk of ischemia.

MPI studies are also well indicated in patients with high-risk of CAD with borderline or equivocal symptoms or cardiovascular work-up (such as diabetic, hemodialyzed, vascular surgery patients) .

Table II summarizes the 7 great chapters of appropriate uses of MPI.

CONCLUSION

Recent technical evolution in imaging data acquisition , radiotracers and pharmacologic agents used for MPI significantly increased the clinical indications of MPI. Radionuclide myocardial perfusion imaging is an essential tool in the evaluation of patients with or without known CAD. ●

SPECT Imaging: A Pillar in the Bright Future of Nuclear Medicine



Nuclear medicine plays an important role among all medical imaging techniques. Different from other anatomical diagnostic modalities, it provides functional information on the metabolism of targeted organs. Single photon emission computed tomography (SPECT) holds an essential place, as it uniquely guides physicians in their therapeutic choices.

Now a reference technique for several diagnoses, **SPECT imaging has the required attributes to answer current and future challenges in medical imaging:**

ACCESS TO SERVICES FOR THE GREATER POPULATION

The installed base of SPECT cameras in Canada is wide and the reimbursement structure is well established, allowing exams to be widely available to the greatest number of patients.

EXCELLENCE IN CARE

SPECT imaging has distinguished itself as a **sensitive, specific and proven technique** for bone exams and myocardial perfusions¹, which represent 75% of all nuclear medicine exams in Canada. Other unique tracers, such as Octreoscan™ (Kit for the Preparation of Indium In-111 Pentetreotide), are specific tracers that permit staging and optimal follow-up of specific types of cancer treatment.

EXCELLENT COST VS. BENEFIT RATIO

In the current global climate of spending constraints and rising demand, hospital budgets are under constant examination, and nuclear medicine departments **continually face the need to control spending**. The affordable cost of the exams makes SPECT imaging a good choice.

COVIDIEN OFFERS A UNIQUE APPROACH THAT PROVIDES EFFECTIVE SOLUTIONS TO TODAY'S CHALLENGES AND TOMORROW'S NEEDS

Covidien, a leader in SPECT imaging in Canada and around the world, **responds to the growing challenges in medical imaging by providing its clients with a unique, consultative approach to optimize their operations**. Covidien's Technetium-99m (Tc-99m) generator-based business model – an isotope used in 80% of nuclear medicine exams² - allows for the reliable and competitive servicing of both urban and remote centres. In 2009, the company broadened the scope of its tracer offering to include a generic version of the most widely used cardiac agent², **Tc-99m sestamibi, to substantially increase the economic efficiency of nuclear medicine services while maintaining excellence in care**. The complete offering of Tc-99m generator and tracer provides hospitals **with greater control over their operations and costs, while answering their current and future needs**.

Covidien is also investing in the future of SPECT. The company is closely involved in the supply chain of Tc-99m, which is under heightened scrutiny due to growing global demand and the sometimes unexpected unavailability of reactor production of this vital isotope. With its molybdenum-99 (Mo-99) processing and generator manufacturing facilities, **Covidien is the most vertically integrated supplier in the world**. The company has been diversifying its Mo-99 supply sources for several years, which has resulted in **better control over its overall supply**. Consequently, Covidien was able to play a key role during the unexpected National Research Universal (NRU) reactor shutdown in 2009-2010. The Company has provided more than 7,900 curies of extra activity to help ensure continuous access to services for all Canadian patients. **Covidien is also actively taking part in the required technology conversion to Mo-99 production with low enriched uranium**.



SPECT imaging is moving forward with new ultra-fast cameras, more effective protocols and a stronger supply chain. Although new techniques and new bio-markers will broaden nuclear medicine's spectrum of activity in the future, **SPECT imaging will remain a pillar in managing the health of Canadian patients**. Covidien, listening attentively to the voice of its customers, lends its support by providing **unique solutions to today's challenges and tomorrow's needs**.

¹ ASNC Imaging Guidelines for Nuclear Cardiology Procedures, 2009

² Millennium Survey 2010



L'imagerie SPECT, un pilier du brillant avenir de la médecine nucléaire

La médecine nucléaire occupe une place importante parmi les techniques d'imagerie médicale. À la différence d'autres modalités diagnostiques anatomiques, elle fournit des informations fonctionnelles sur le métabolisme des organes ciblés. La tomoscintigraphie par émission monophotonique (SPECT) y occupe une place essentielle. Elle guide ainsi de manière unique les médecins dans leurs choix thérapeutiques.

Désormais technique de référence pour de nombreux diagnostics, **l'imagerie SPECT possède les atouts pour répondre aux défis d'aujourd'hui et de demain :**

SERVICE À L'ENSEMBLE DE LA POPULATION

La base de caméras SPECT installée au Canada est vaste et les structures de remboursement bien établies, rendant ces **examens accessibles au plus grand nombre.**

EXCELLENCE DES SOINS

L'imagerie SPECT s'est imposée comme **une technique sensible, spécifique et éprouvée** pour les examens osseux ou de perfusion myocardique¹. Si ces derniers représentent 75 % des examens en médecine nucléaire au Canada, d'autres traceurs uniques, comme Octreoscan (trousse de préparation de pentétréotide d'indium-111), sont des traceurs spécifiques permettant d'établir le stade de certains types spécifiques de cancer et d'assurer un suivi optimal du traitement.

EXCELLENT RAPPORT COÛT-EFFICACITÉ

Les budgets des hôpitaux sont soumis à la rude épreuve budgétaire dans un contexte global de limitation des dépenses et d'accroissement des besoins. Cette réalité vécue au quotidien dans les services de médecine nucléaire fait de la **maîtrise de ces dépenses un enjeu capital.** Le coût abordable des examens SPECT en fait un bon choix.

L'APPROCHE UNIQUE DE COVIDIEN OFFRE DES SOLUTIONS EFFICACES AUX DÉFIS D'AUJOURD'HUI ET AUX BESOINS DE DEMAIN

Covidien, un chef de file en matière d'examen SPECT au Canada et dans le monde, **répond à l'ensemble de ces enjeux en proposant une approche consultative unique visant à optimiser les opérations de ses clients.** Ce modèle d'affaires basé sur les générateurs de technétium 99m (99mTc) – isotope utilisé dans 80 % des examens en médecine nucléaire² – permet de servir autant les centres urbains que les régions éloignées de façon fiable et compétitive. Depuis 2009, la compagnie a élargi son offre de traceur pour inclure **un générique** de l'agent cardiaque le plus utilisé² – **le 99mTc sestamibi** – afin **d'accroître substantiellement l'efficacité économique des services de médecine nucléaire tout en maintenant l'excellence des soins.** L'offre globale de générateurs et de traceurs de 99mTc donne aux hôpitaux **une plus grande maîtrise de leurs opérations et de leurs coûts tout en répondant aux besoins d'aujourd'hui et de demain.**

Covidien investit également dans l'avenir du SPECT. La compagnie est très impliquée dans la chaîne d'approvisionnement du 99mTc, laquelle est maintenant sous haute surveillance en raison de l'accroissement de la demande mondiale et de la non-disponibilité – parfois imprévus – des réacteurs de production de cet isotope vital. Avec ses usines de traitement du molybdène 99 (99Mo) et de fabrication de générateurs, **Covidien est la compagnie la plus intégrée verticalement au monde.** Depuis plusieurs années, la compagnie diversifie ses sources d'approvisionnement en 99Mo. Cela lui confère un **contrôle accru de son approvisionnement global.** Covidien a ainsi pu jouer un rôle clé lors de la fermeture imprévue du réacteur National de Recherche Universel (NRU) de Chalk River en 2009-2010 : la compagnie a fourni plus de 7 900 curies d'activité supplémentaires au Canada pour aider à assurer l'accès aux services à l'ensemble des patients canadiens. **Covidien participe activement à la nécessaire conversion technologique de la production de 99Mo à partir d'uranium faiblement enrichi.**



L'imagerie SPECT est encore en pleine évolution et présente de nouvelles caméras ultrarapides, des protocoles simplifiés et une chaîne d'approvisionnement renforcée. Bien que de nouvelles techniques et de nouveaux biomarqueurs viendront élargir le spectre de la médecine nucléaire dans le futur, **l'imagerie SPECT restera un pilier essentiel à la prise en charge de la santé des Canadiens.** Covidien, à l'écoute de ses clients et de leurs besoins, les accompagne dans ce domaine en **fournissant de manière unique des solutions aux enjeux d'aujourd'hui et de demain.**

¹ ASNC Imaging Guidelines for Nuclear Cardiology Procedures, 2009

² Sondage Millenium 2010

COVIDIEN, COVIDIEN et son logo et le logo de Covidien sont des marques déposées américaines et internationales de Covidien AG. Toutes les autres marques sont des marques de commerce d'une compagnie de Covidien. © 2011 Covidien.



COVIDIEN

1-877-664-8926



Lorsque vous dirigez votre service de médecine nucléaire, tenez-vous compte de tous les **aSPECTs**?

Générateurs de 99mTc
Sestamibi
Chlorure de thallium (TI201)
Octreoscan^{MC}
Ultratag^{MC} RBC
Technescan MAG3^{MC}
Iode (I131)

En imagerie SPECT, l'approche **unique** de Covidien offre des **solutions efficaces** aux défis d'aujourd'hui et aux besoins de demain.



Coût-efficacité de vos examens
Contrôle de vos opérations
Confiance en votre chaîne
d'approvisionnement



COVIDIEN, COVIDIEN et son logo et le logo de Covidien sont des marques déposées américaines et internationales de Covidien AG. Toutes les autres marques sont des marques de commerce d'une compagnie de Covidien. © 2011 Covidien.





Bernard Songy

M.D., M.Sc., Nucléiste et cardiologue,
Centre Cardiologique du Nord (CCN),
Paris, France

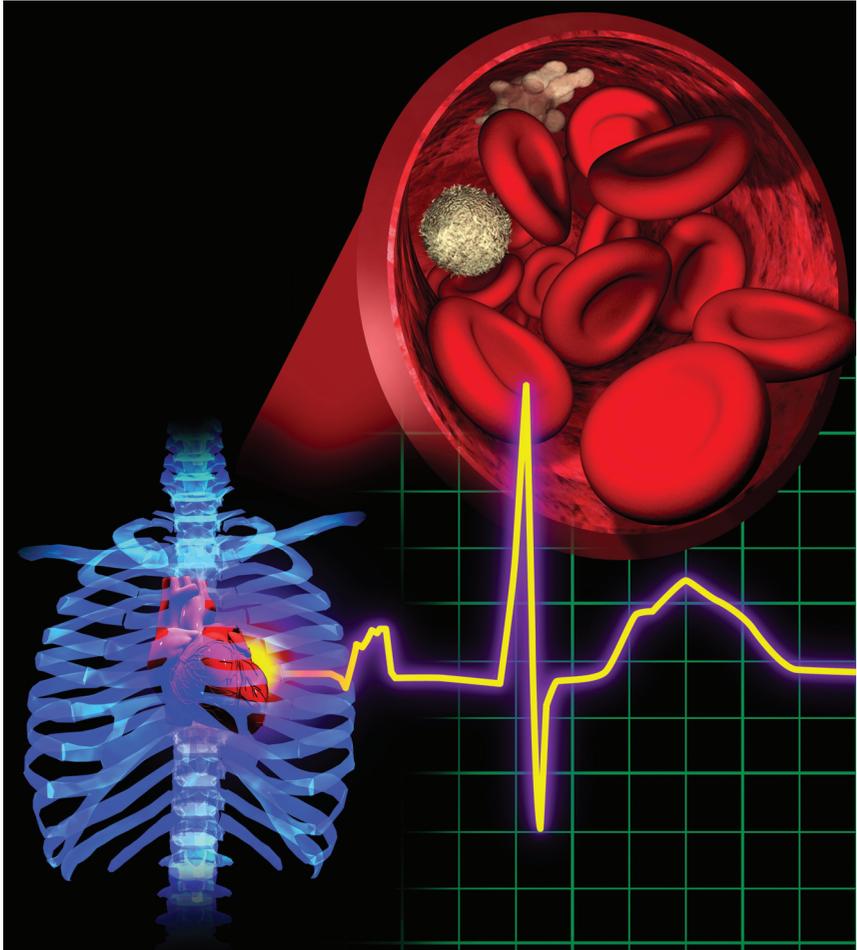
LES NOUVELLES CAMÉRAS CARDIAQUES À SEMI-CONDUCTEURS : UN PROGRÈS INDÉNIABLE POUR LES PATIENTS

INTRODUCTION

L'ensemble des maladies cardiovasculaires, qui étaient de loin la première cause de mortalité dans les pays industrialisés, a baissé de plus de 50% depuis 25 ans, pour moitié du fait de la prévention (réduction du tabagisme, amélioration de l'alimentation, dépistage et traitement de l'hypertension artérielle et de l'hypercholestérolémie) et pour moitié en raison des progrès diagnostiques et thérapeutiques (imagerie, médicaments, angioplasties et chirurgie coronaire). Cet optimisme doit toutefois être tempéré en raison de l'importante augmentation actuelle de l'obésité et du diabète.

De nombreuses études ont montré que, en dehors de l'urgence (infarctus du myocarde), le risque dépendait essentiellement de l'existence ou non d'une souffrance myocardique, en particulier à l'effort, et peu de l'état anatomique des artères coronaires. La scintigraphie myocardique qui visualise, grâce à l'injection d'un radio-traceur (thallium, sestaMIBI ou tétrofosmine), la perfusion du muscle cardiaque, au repos et à l'effort, et les zones de souffrance myocardique, est un examen fonctionnel simple, non invasif et performant. Elle est devenue un examen clé pour le diagnostic de l'ischémie myocardique, la stratification du risque, la prise de décision thérapeutique et le suivi des patients.

Aux États-Unis, plus de neuf millions de scintigraphies myocardiques sont réalisées chaque année. On estime que celles-ci sont responsables de plus de 20% de la quantité totale de rayons reçus par la population améri-



caine. Même si aucune complication de ces irradiations n'a jamais pu être mise en évidence, cela incite à diminuer l'exposition aux rayonnements.

C'est dans ce contexte que l'apparition des caméras cardiaques à semi-conducteurs trouve sa place.

LES CAMÉRAS CARDIAQUES À SEMI-CONDUCTEURS

Le photo-détecteur est un cristal de cadmium-zinc-telluride, semi-conducteur opérant à température ambiante, pixellisé et convertissant directement le photon X en un signal électrique qui crée une image numérique avec une précision de localisation de 2.5mm. La caméra va comporter 76 détecteurs,

regroupés par 4, cernant le cœur sur 3 rangées et 180 degrés. Cette couronne de détecteurs « braqués » sur le cœur visualise instantanément l'ensemble du muscle cardiaque, sans mouvement de la caméra.

L'acquisition scintigraphique est rapide, cette caméra étant 6 à 8 fois plus sensible qu'une gamma-caméra conventionnelle et le positionnement de même que le confort des patients sont grandement améliorés.

Du fait de la meilleure sensibilité de détection, les activités de radiotraceurs injectées aux patients ont pu être diminuées, à moins de 2MBq/kg avec les agents technétiés (sestaMIBI

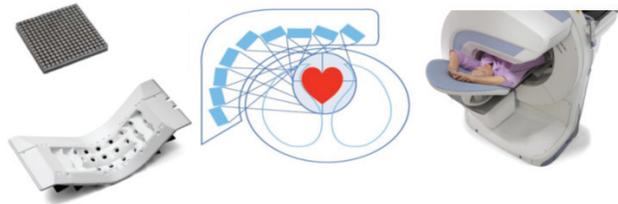


Figure 1 : caméra cardiaque à semi-conducteur

- 1-cristal semi-conducteur cadmium-zinc-telluride
- 2- couronne de détecteurs « braqués » sur le cœur
- 3- caméra fixe pendant l'acquisition

et tétrafosmine) et à 0.7 MBq avec le thallium. Avec le thallium, que nous réservons au suivi des patients coronariens connus (antécédent d'infarctus du myocarde, de pontage coronaire ou d'angioplastie coronaire), la dose efficace délivrée est ainsi inférieure à 10 millisieverts, c'est-à-dire 2 à 3 fois moins qu'auparavant. Avec les agents technétiés, la dose délivrée au patient pour un examen d'effort est encore plus faible, inférieure à 1 milli-

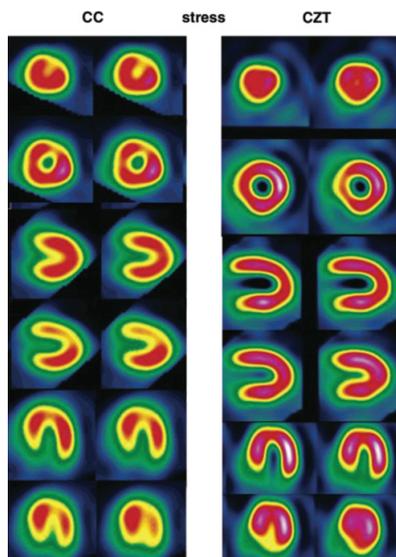


Figure 2 : diminution du nombre d'examens équivoques

Exemple de deux examens successifs chez la même patiente ;

CC : thallium, gamma-caméra conventionnelle ; résultat équivoque au niveau de la paroi antérieure (atténuation du rayonnement par le sein) cf flèches

CZT : thallium, caméra CZT ; résultat normal ; la paroi antérieure est mieux visualisée

Remerciements aux Docteurs David Lussato, Mohamed Guernou et Mathieu Queneau, CCN, Paris.

sievert dans la plupart des cas, c'est-à-dire 3 fois moins que l'irradiation naturelle annuelle!

Les performances diagnostiques sont améliorées : accroissement de la qualité des images, meilleure détection des territoires pathologiques peu étendus, diminution du nombre d'examens équivoques (moins d'artefacts).

Pour ces raisons, la durée de l'examen a pu être diminuée : acquisitions scintigraphiques plus rapides, diminution du délai requis entre deux acquisitions successives, moindre recours à des images tardives. Dans la plupart des cas, une exploration complète de la perfusion myocardique à l'effort et au repos sera réalisée en moins de 2 heures au total.

Enfin, les capacités technologiques de ces machines nous font entrevoir à assez court terme la possibilité d'une véritable quantification de la réserve coronaire. Il s'agira d'une avancée importante, d'une part parce que la réserve coronaire est diminuée dans les formes les plus sévères de la maladie (atteintes coronaires diffuses), d'autre part parce qu'elle est altérée dès les stades précoces de la maladie.

CONCLUSION

L'apparition des caméras cardiaques à semi-conducteurs constitue une avancée importante en imagerie cardiaque et un progrès indiscutable pour les patients : meilleur confort, examens plus rapides, diagnostics plus précis, et tout cela, avec une irradiation devenue faible, voire même négligeable dans bon nombre de cas. En effet, 1

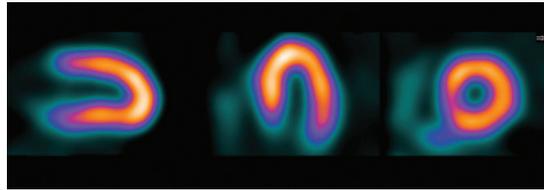


Figure 3 : examen normal obtenu avec moins de 1 millisievert

Il s'agissait du diagnostic de douleurs thoraciques chez un homme de 55 ans, diabétique, hypercholestérolémique, fumeur, pesant 72 kg. Réalisation d'une épreuve d'effort sur bicyclette ergométrique, injection de 120 MBq (3.2 mCi) de sestaMIBI-Tc99m au maximum de l'effort et acquisition scintigraphique en 10 minutes. Le résultat est normal, ce qui élimine une angine de poitrine. Le patient est reparti avec son résultat moins d'une heure après son arrivée dans le service.

millisievert délivré par un examen scintigraphique d'effort représente à peine le tiers de ce que chacun d'entre nous reçoit annuellement avec l'irradiation naturelle ! ●

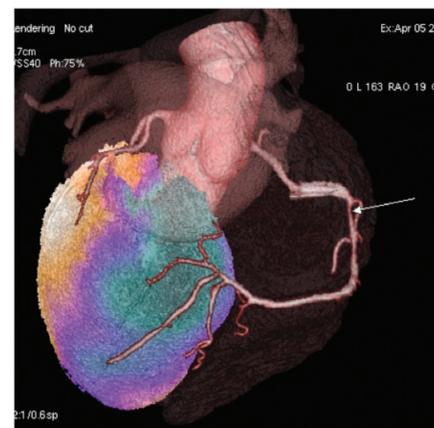
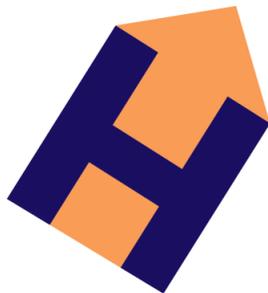


Figure 4 : fusion scintigraphie myocardique-coroscanner

Dans les cas difficiles, la fusion des données anatomiques (anatomie des artères coronaires) et fonctionnelles (perfusion du muscle cardiaque) est utile.

Dans ce cas, on voit bien que le rétrécissement de l'artère coronaire droite en aval du stent (flèche) est responsable d'une ischémie étendue au niveau de la paroi inférieure du myocarde (zone colorée en bleu), imposant une nouvelle angioplastie de l'artère.

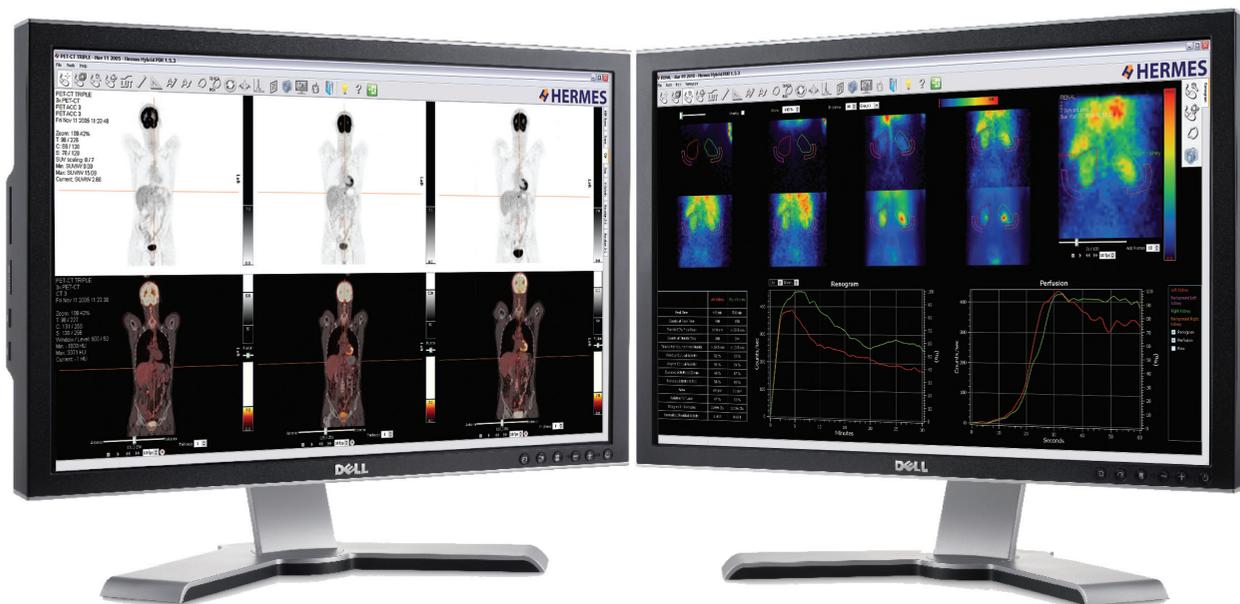
Remerciements aux Docteurs Jean-Louis Sablayrolles et Mohamed Guernou, CCN, Paris.



HERMES

HERMES MEDICAL SOLUTIONS

STATE-OF-THE-ART NUCLEAR MEDICINE, PET/CT, SPECT/CT, CT/MR & MULTIMODALITY IMAGING SOLUTIONS



EXPERIENCED Established in 1976 in Stockholm, Sweden, **HERMES** leads the field in image processing innovation with more than 30 years of excellence in **Nuclear Medicine, PET/CT/MR and MultiModality** imaging solutions.

INNOVATIVE **HERMES** was the first company to develop and provide **commercialized SPECT reconstruction software in 1978** and **image co-registration (fusion) software in 1992**. **HERMES** continues to be the market leader with cutting-edge software development for imaging in clinical and research environments.

QUALITY-DRIVEN All **HERMES** software is **FDA (USA), MDD (Europe), SFDA (China) and CMDCAS (Canada)** approved. **HERMES** complies with HIPAA, EU privacy laws and meets **FDA 21 CFR Part 11** regulations for clinical trials.

GLOBAL
With global headquarters in Stockholm
and regional offices in London, Chicago,
Montréal and Shanghai. The **HERMES**
Company spans six continents in **25000**
healthcare facilities, with customers in
more than **40** countries worldwide

SPECIALIZED **HERMES** specializes in customized, **turnkey** Nuclear Medicine, PET/CT/MR and MultiModality imaging solutions including seamless connectivity, a uniform processing platform, multi-format archiving and remote reading distribution.

VENDOR-NEUTRAL **HERMES** is a vendor-neutral, uniform processing platform for Nuclear Medicine, PET/CT/MR and MultiModality imaging. **HERMES** maintains image data integrity across all vendor platforms, providing you with the **freedom of choice** for new camera and PACS system purchases.

CUSTOMER-FOCUSED All **HERMES** software can be tailored to meet individual Nuclear Medicine and PET/CT/MR department needs. **HERMES** features personalized onsite and remote customer support to assist you quickly and efficiently.

www.hermesmedical.com

Hermes Medical Solutions Canada Inc. 1010 Sherbrooke St. West, Suite 1800, Montréal, Québec, Canada H3A 2R7

Tel: (877) 666-5675 Fax: (514) 288-1430 support.ca@hermesmedical.com

Hermes Medical Solutions AB
Skeppsbron
111 30 Stockholm, SWEDEN
Tel: +46 (0)8 19 03 25
Fax: +46 (0)8 18 43 54

Hermes Medical Solutions Ltd.
Grove House, 2 Orange Street
London WC2H 7DF, UK
Tel: +44 (0)20 31 78 58 90
Fax: +44 (0)20 31 78 61 01

Hermes Medical Solutions Inc.
200 West Madison, Suite 940
Chicago, IL 60606, USA
Tel: (866) HERMES-2 (TOLL FREE)
Tel: (312) 419 7050
Fax: (312) 419 7055

**Hermes Information Science
Technology Ltd.**
201, Zhao Jia Bang Road
Shanghai 200032
P.R. China
Tel: +86 21 64 17 56 18
Fax: +86 21 62 49 00 57

L'APPROVISIONNEMENT DES RADIO-ISOTOPES DANS LES UNITÉS CLINIQUES DE MÉDECINE NUCLÉAIRE.

THE SUPPLY OF RADIO-ISOTOPES IN NUCLEAR MEDICINE CLINICAL UNITS.



France Hamelin, TMN

Chef des services d'imagerie médicale et de médecine nucléaire et chargée de projet de développement technologique

Daniel Tétreault, TMN

Tim MSc.
Six Sigma Healthcare Green Belt
Coordonnateur de l'imagerie médicale

Mélanie Gignac, TMN

CSSS de Saint-Jérôme
Chef de service intérimaire médecine nucléaire/
Laboratoire vasculaire et Agente de radioprotection

Les radio-isotopes utilisés en médecine nucléaire sont produits, pour la plupart, de manière artificielle. Nous retrouvons deux modes de production : soit par réacteur nucléaire, soit par cyclotron. Les radionucléides obtenus peuvent être administrés directement chez l'humain ou liés à un pharmaceutique dépendamment de l'organe à visualiser. Provenant d'un réacteur, un générateur livré à même l'hôpital de façon hebdomadaire par une radiopharmacie externe, nous permet d'obtenir du $^{99m}\text{TcO}_4$ (technétium 99m). Un cyclotron permet la production d'isotopes radioactifs, comme le fluor 18 (^{18}F), utilisé notamment en médecine nucléaire, pour mettre en évidence des cellules cancéreuses qui n'utilisent que du glucose.

La substance radioactive la plus utilisée en médecine nucléaire pour le marquage des pharmaceutiques est le technétium 99m . Celui-ci est l'émetteur de radiation pouvant être détecté par la caméra gamma et, de fait, permet la mise en image. De plus, sa demi-vie physique est suffisamment longue pour effectuer l'examen et suffisamment courte pour réduire au minimum l'exposition à la radiation de l'utilisateur.

Radio-isotopes used in nuclear medicine are mainly produced artificially. There are two production methods: by nuclear reactor or by cyclotron. The radionuclides obtained can be administered directly to humans or linked to a drug depending on the organ to be viewed. Coming from a reactor, a generator delivered directly weekly to the hospital by an external radio-pharmacy allows us to obtain $^{99m}\text{TcO}_4$ (technetium 99m). A cyclotron enables production of radioactive isotopes such as fluorine 18 (^{18}F) used mainly in nuclear medicine to highlight cancer cells that only use glucose.

The radioactive substance mostly used in nuclear medicine for tagging pharmaceuticals is technetium 99m . It is the issuer of a type of radiation that can be detected by the gamma camera and actually allows the imaging. Moreover, its physical half-life is long enough to complete the exam and short enough to reduce to the minimum the radiation exposure of the user.

TECHNOLOGUE MANIPULANT UN UNIDOSE

Dans un centre hospitalier, l'approvisionnement en radionucléides peut se faire selon différentes méthodes ou combinaisons: par générateur, par commande d'unidoses et/ou en vrac dans une radiopharmacie commerciale. Les unidoses sont des doses individuelles de radiopharmaceutiques, livrées et prêtes à l'emploi. De plus, il est possible de commander du technétium en vrac nous permettant de reconstituer des pharmaceutiques dans le cas où le générateur ne fournirait pas suffisamment de $^{99m}\text{TcO}_4$. Puisque les produits radioactifs se désintègrent, la livraison des substances peut se faire plusieurs fois par jour selon les besoins du client.



TECHNOLOGIST HANDLING A SINGLE DOSE

In a hospital, the supply of radionuclides can be done using different methods or combinations of methods: by generator, by order of unit doses and/or in bulk in a commercial radio pharmacy. Unit doses are individual doses of radio-pharmaceuticals, delivered ready for use. Moreover, it is possible to order technetium in bulk, which allows us to reconstruct pharmaceuticals when the generator does not provide enough $^{99m}\text{TcO}_4$. Since radioactive products decay, the delivery of compounds may be performed several times a day depending on customer needs.

Les moyens d'approvisionnement varient selon les besoins, le budget, la disponibilité des ressources humaines du département de médecine nucléaire et de la

Supply means vary depending on the needs, the budget, the availability of human resources of the nuclear medicine department and the distance to a radio-pharmacy.



distance les séparant d'une radiopharmacie. Lorsqu'obtenu par générateur, il y a davantage de manipulations de la part du technologue. Du fait, celui-ci doit s'assurer que l'échantillon est exempt d'impuretés. Le $^{99m}\text{TcO}_4$ doit être étalonné et bien identifié. Ensuite, le technologue devra reconstituer le radiopharmaceutique, c'est-à-dire, lier le radionucléide à un pharmaceutique, permettant ainsi de mettre en image le système biologique à étudier. Une chromatographie permettra de vérifier la pureté radiochimique du radiopharmaceutique. Finalement, le technologue doit calculer et prélever, avec grande exactitude, les doses à être administrées aux usagers. Par contre, le générateur offre une autonomie non négligeable.

When obtained by generator, there is more handling required from the part of the technologist. In fact, the latter must ensure that the sample is free of impurities. The $^{99m}\text{TcO}_4$ must be tested and properly identified. Then, the technologist will reconstitute the radiopharmaceutical, i.e. to link the radionuclide to a drug, making it possible to view the biological system to be studied. A chromatography is used to verify the radiochemical purity of the radiopharmaceutical. Finally, the technologist must calculate and sample, with great accuracy, the doses to be administered to users. On the contrary, the generator provides significant autonomy.

Pour les centres hospitaliers situés en région éloignée, il est impossible de se procurer des doses unitaires étant donné la distance importante les séparant d'une radiopharmacie. Le coût relié au transport et la demi-vie du technétium 99m (6 heures) empêchent l'utilisation des unidoses préparées et livrées prêtes à être employées. Les unidoses, de plus en plus utilisées dans les grands centres urbains, sont habituellement plus coûteuses, mais permettent d'optimiser la productivité d'un département de médecine nucléaire en libérant le technologue de plusieurs manipulations au laboratoire et ainsi, accroître leur disponibilité pour effectuer les examens sur les caméras gamma.



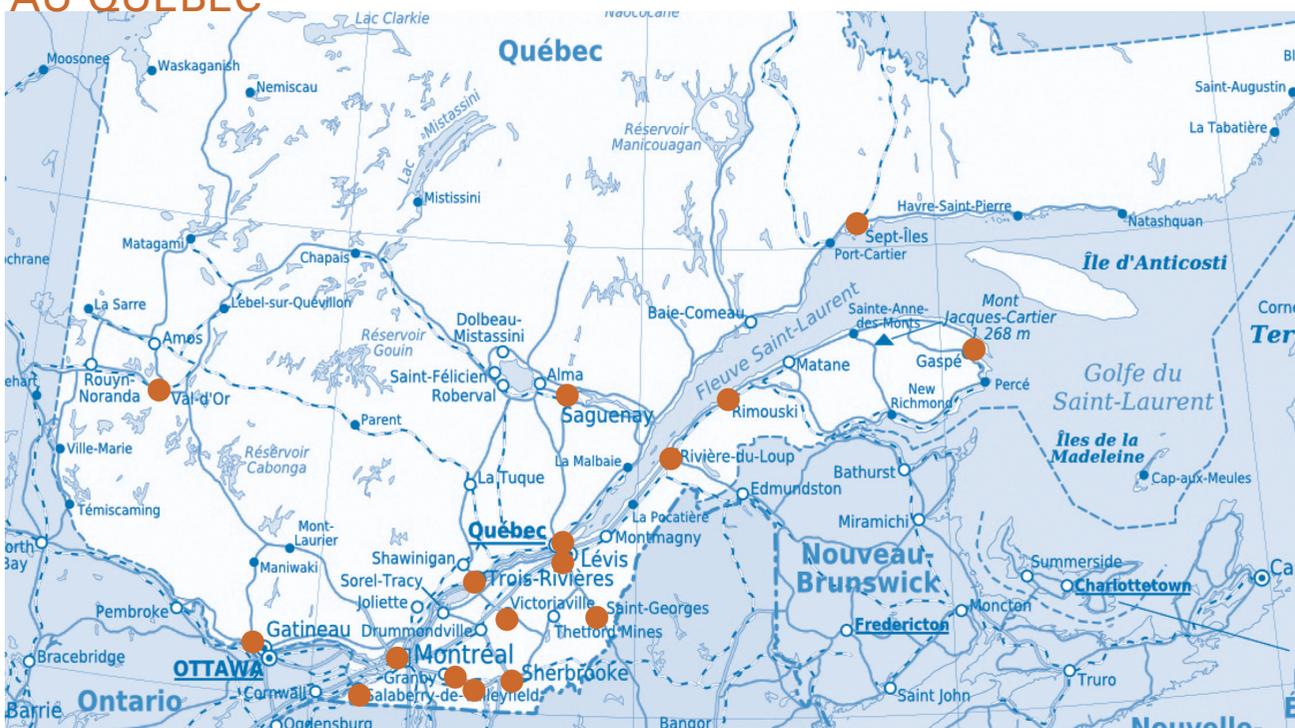
**Générateur
Generator**



**Unidoses dans une
valise plombée
Single doses in a
sealed bag**

For hospitals located in remote areas, it is impossible to obtain single doses given the large distance to a radio pharmacy. The cost of transportation and the half-life of technetium 99m (6 hours) makes it impossible to use when prepared and delivered as ready to use unit doses. Unit doses, increasingly used in major urban centres, are usually more expensive but can optimize the productivity of a nuclear medicine department by exempting the technologist from several handling operations in the laboratory and thus increasing their availability to perform examinations on gamma cameras.

IL Y A 53 UNITÉS CLINIQUES DE MÉDECINE NUCLÉAIRE AU QUÉBEC



Montréal 17 / Québec 7





	Avantages	Inconvénients
Unidoses	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution des coûts d'inventaire. • Contrôle de qualité fait par la radiopharmacie • Diminution des manipulations pour les technologues en médecine nucléaire. • Pas de gestion de fournitures. • Espace nécessaire au rangement minimal. • Doses de radiopharmaceutiques calibrées au moment voulu. • Achat de matériel limité 	<ul style="list-style-type: none"> • Service de livraison non disponible pour les régions éloignées des radiopharmacies. • Non-disponibilité du radionucléide lorsqu'on doit répondre à une demande de dernière minute. • Augmentation de l'entrée de données dans le système informatique • On doit se fier à l'étiquetage du produit par la compagnie, car il n'y a aucune possibilité de valider le type de radiopharmaceutique reçu.
Générateur	<ul style="list-style-type: none"> • Réduction des problématiques liées à l'approvisionnement. • Radionucléide (technétium ^{99m}) disponible en tout temps • Possibilité de répondre plus rapidement aux urgences. • Coût unitaire des produits radiopharmaceutiques moins élevé que celui des unidoses. 	<ul style="list-style-type: none"> • Achat de matériel nécessaire au maintien d'un laboratoire chaud (trousse à chromatographies, contenants plombés) • Commander, gérer les commandes de trousse pharmaceutiques et de générateurs en provenance de divers fournisseurs. • Augmentation de l'irradiation due à la réception et à l'entreposage des générateurs • Diminution de la disponibilité du technologue en raison de la préparation des fioles de produits radiopharmaceutiques. • Éluion du générateur chaque jour : augmentation de l'exposition à la radiation du technologue. . • Tests de stérilité et dépistage des pyrogènes sur les produits reconstitués. • Augmentation de la surface requise pour l'entreposage des générateurs.

	Benefits	Disadvantages
Unit doses	<ul style="list-style-type: none"> • Reduction of inventory costs. • Quality control performed by the radio-pharmacy • Less handling operations for nuclear medicine technologists. • No supply management. • Minimum space required for storage. • Graded doses of radiopharmaceuticals at any time. • Limited equipment purchase 	<ul style="list-style-type: none"> • Delivery service unavailable for areas located far from radio pharmacies. • Unavailability of radionuclide when the radio-pharmacy must respond to a last minute request. • Increased data input into the computer system • One must rely on the labelling of the product by the company because there is no way to validate the type of radiopharmaceutical received.
Generator	<ul style="list-style-type: none"> • Reduction of problems associated with the supply. • Radionuclide (technetium ^{99m}) available at all times • Ability to respond more quickly to emergencies. • Unit cost of radiopharmaceuticals lower than for unit doses. 	<ul style="list-style-type: none"> • Purchase of equipment required to maintain the laboratory hot (chromatography kit, sealed containers) • Order, manage orders of pharmaceutical kits and generators from various suppliers. • Increase in radiation due to the receipt and storage of generators • Decreased availability of the technologist because of the preparation of vials of radiopharmaceuticals. • Daily elution of the generator: increased exposure to radiation of the technologist. . • Sterility tests and pyrogen testing on reconstituted products. • Increase in the space required for generator storage.

En conclusion, le générateur est un bon moyen de s'approvisionner en contexte de pénurie d'isotopes radioactifs. Il offre une autonomie au centre hospitalier et permet de gérer efficacement les examens demandés d'urgence. Cependant, selon nous, le choix optimal reste la combinaison de l'approvisionnement en unidoses jumelés à la réception hebdomadaire d'un générateur. ●

In conclusion, the generator is a good supply source in case of shortage of radioactive isotopes. It offers autonomy to the hospital and allows it to efficiently manage emergency examinations. However, we believe that the optimal choice remains a combination of supply of unit doses and weekly receipt of a generator. ●





Louis Laflamme, M.D., FRCP(c)
 Département de Médecine Nucléaire,
 Hôpital Maisonneuve-Rosemont.
 Professeur adjoint de clinique,
 Université de Montréal.

INTÉRÊT DES ÉTUDES DE PERFUSION CÉRÉBRALE DANS L'ÉVALUATION DES DÉMENCES



On a estimé en 2005 que mondialement la démence affectait 24 millions de personnes avec 5 millions de nouveaux cas par an. La maladie d'Alzheimer représente environ les deux tiers de ces cas et se retrouve chez 10-15% des plus de 65 ans et chez 40-50% des plus de 85 ans. Parmi les autres causes fréquemment rencontrées mentionnons aussi la démence fronto-temporale,

les démences vasculaires, l'aphasie primaire progressive, la démence associée à la maladie de Parkinson et la démence à corps de Lewy.

Elle se définit comme un trouble cognitif multiple se manifestant par un trouble mnésique associé à un ou plusieurs autres déficits comme l'aphasie, l'apraxie, l'agnosie et les troubles de fonctions exécutives. Son diagnos-

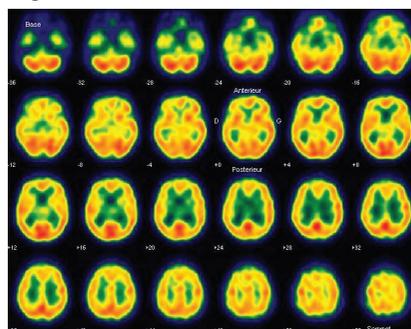
tic repose sur le questionnaire, l'examen physique et les examens complémentaires qui auront aussi pour but d'éliminer des problèmes tels l'hydrocéphalie, les néoplasies primaires du cerveau ou les métastases cérébrales, la dépression, les anomalies métaboliques et les désordres endocriniens pour ne nommer que ces pathologies et, sur l'évaluation neuro-psychologique qui quant à elle pourra bien souvent orienter vers le diagnostic précis et permettra de quantifier l'ampleur de l'atteinte. Si le diagnostic des formes avancées de la maladie est aisé le besoin existe pour un ou plusieurs tests qui pourront détecter les formes légères en début d'évolution là où les nouvelles thérapies dans la maladie d'Alzheimer sont le plus efficace pour ralentir la progression et qui pourront aussi aider à caractériser les formes à présentation atypique. Idéalement ce ou ces tests pourront également prédire qui parmi les patients souffrants de troubles cognitifs légers (Mild Cognitive Impairment) sont ceux à risque de progresser vers une démence franche.

Au fil des ans, plusieurs publications ont démontré que les études tomographiques de perfusion cérébrale réalisées en médecine nucléaire peuvent être très utiles dans l'investigation des démences. Ces examens sont simples à réaliser, non invasifs, relativement peu coûteux et disponibles dans tous les départements de médecine nucléaire. Ils sont basés sur l'utilisation de radio traceurs lipophiles marqués au Technétium-99m injectés en intraveineux et qui traversent librement la barrière hémato-encéphalique pour ensuite se fixer dans le cerveau selon la distribution du flot sanguin. Comme l'activité cérébrale est étroitement couplée à la perfusion on peut

ainsi évaluer les modifications régionales de l'activité cérébrale liées aux maladies dégénératives qui ont souvent des aspects assez spécifiques. Deux agents sont disponibles commercialement l'HMPAO (Ceretec) et l'ECD (Neurolite) et ils donnent tous les deux des résultats cliniques similaires. Cet examen ne remplace cependant pas les modalités d'imagerie anatomique (TDM, IRM) qui demeurent nécessaires pour éliminer les lésions intra-cérébrales mais qui sont d'une utilité limitée pour caractériser les atteintes dégénératives.

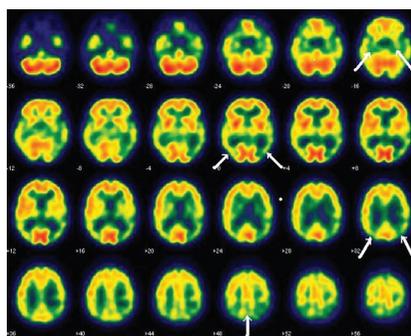
Les quelques exemples suivants illustrent l'intérêt de cette technique dans l'évaluation des démences.

Fig. 1



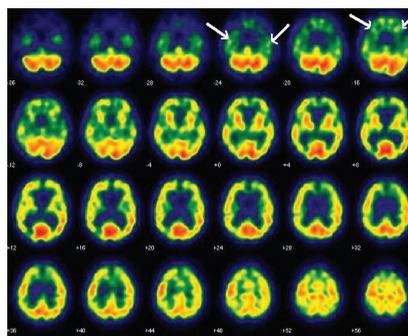
Cette étude normale montre une distribution uniforme de l'activité au niveau de l'ensemble des régions corticales.

Fig. 2



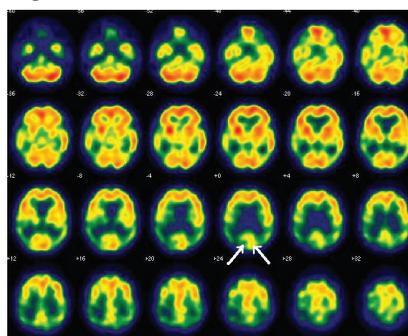
Dans la maladie d'Alzheimer, on observe habituellement une diminution bilatérale de l'activité au niveau des régions temporo-pariétales, dans la portion postérieure du gyrus cingulaire et au niveau para-hippocampique. Les patients avec MCI qui présentent des anomalies à ces sites sont très à risque de progresser vers une démence franche.

Fig. 3



La démence fronto-temporale est facilement reconnaissable en raison de la diminution marquée de la perfusion qui affecte habituellement les deux régions frontales et temporales antérieures.

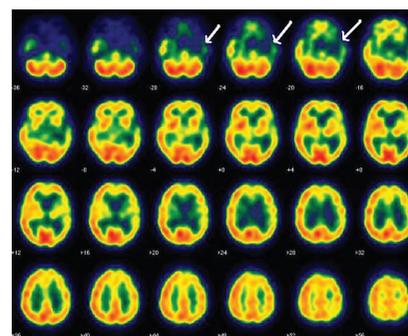
Fig. 4



À première vue la démence à corps de Lewy peut ressembler à la maladie d'Alzheimer ; mais si on regarde plus

attentivement, on peut également observer une diminution nette de la perfusion en occipital qu'on ne retrouve pas dans la maladie d'Alzheimer.

Fig. 5



L'aphasie primaire progressive se présente avec une diminution marquée et asymétrique de la perfusion en temporal du côté de l'hémisphère dominant, avec le temps, le déficit progresse vers la région frontale.

En conclusion, les études de perfusion cérébrale ont un rôle certain à jouer dans l'évaluation de certains cas de démences sélectionnés à savoir principalement les formes moins sévères de la maladie ou les présentations atypiques afin de préciser le diagnostic. ●



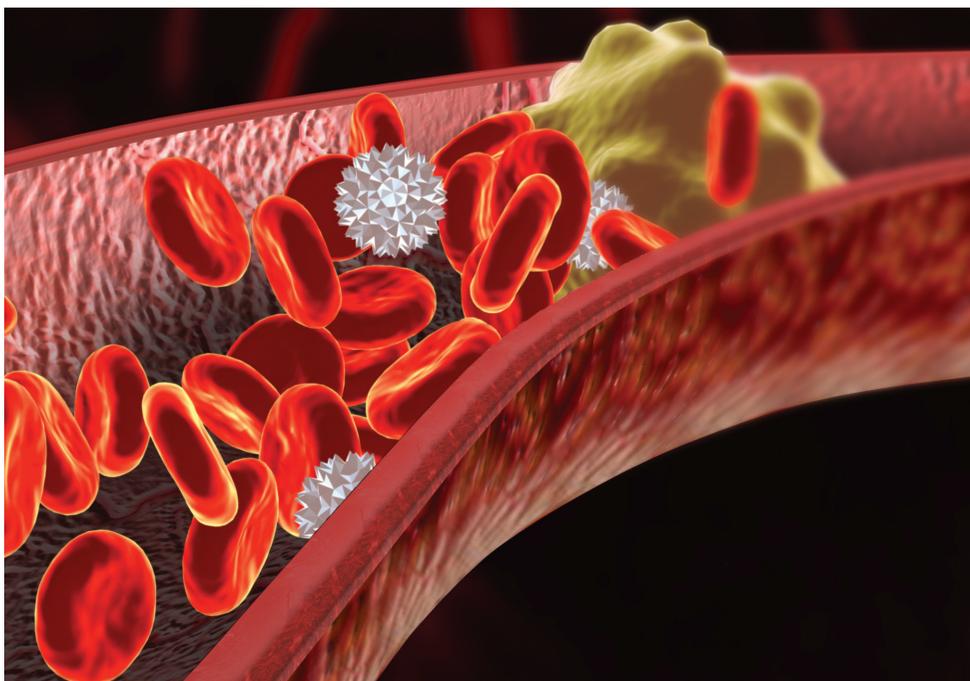


EMBOLE PULMONAIRE ET SCINTITOMOGRAPHIE DE VENTILATION-PERFUSION

Michel Leblanc, MD, RCPC, ABNM
 Chef du Département de Médecine Nucléaire,
 Centre Hospitalier Régional de Trois-Rivières;
 Chargé d'enseignement clinique, Université de Montréal;
 Chargé d'enseignement clinique, Université de Sherbrooke

L'embolie pulmonaire est une maladie potentiellement mortelle causée par le détachement d'un caillot veineux qui migre jusqu'aux poumons et cause alors l'occlusion d'un ou de plusieurs vaisseaux pulmonaires. Il s'agit d'une maladie fréquente dont l'incidence est systématiquement sous-évaluée. En effet, les études d'autopsie montrent une incidence élevée d'embolies pulmonaires non reconnues. Sans traitement, le taux de mortalité peut atteindre 30 % pour les embolies plus importantes. Cette pathologie peut être traitée efficacement avec des anticoagulants qui doivent être administrés pendant plusieurs mois. Dans certains cas, il peut être nécessaire d'avoir recours à la thrombolyse ou à l'installation d'un filtre veineux.

Le diagnostic ne peut malheureusement être établi sur une base purement clinique, car il n'y a aucune combinaison de signes et symptômes qui soit suffisamment sensible et spécifique. Par conséquent, le recours à l'imagerie médicale est presque toujours nécessaire. Les deux techniques les plus modernes



pour permettre le diagnostic sont, en radiologie, l'angiographie pulmonaire par tomographie axiale (connue aussi sous l'acronyme anglais « CTPA » ou « angioscan »). Cette technique est basée sur la visualisation d'un défaut de remplissage à l'intérieur des vaisseaux. En médecine

nucléaire, la scintitomographie pulmonaire de ventilation-perfusion (connue aussi sous l'acronyme anglais « VQ SPECT »). Cette dernière technique a largement supplanté l'utilisation de la scintigraphie planaire traditionnelle qui souffrait d'un nombre substantiel de résultats équivoques. Elle est basée sur la visualisation d'une zone non perfusée et bien ventilée, caractéristique typique d'une embolie. Les avantages et inconvénients respectifs des deux techniques sont présentés au tableau I. Quelques exemples de scintitomographies sont présentés. ●

	Tomographie axiale	Scintitomographie
Sensibilité	Légèrement inférieure	Légèrement supérieure
Spécificité	Légèrement supérieure	Légèrement inférieure
Dose de radiation	Plus élevée	Moins élevée
Allergies	Oui	Non
Néphropathie de contraste	Oui	Non
Efficacité en grossesse	Diminuée	Excellente
Faillite technique	> 5%	1%
Résultats équivoques	Peu fréquent	Peu fréquent
Embolies chroniques	Peu sensible	Très sensible
Facilité du suivi	Difficile, radiation élevée	Facile, radiation plus faible
Efficacité avec R-X anormal	Inchangée	Diminuée si anomalies sévères
Efficacité avec patients MPOC	Inchangé	Diminuée dans les cas très sévères

Tableau I : Avantages et inconvénients respectifs de l'angiographie pulmonaire par tomographie axiale (« CTPA », « angioscan ») et de la scintitomographie pulmonaire de ventilation et perfusion (« VQ SPECT »).

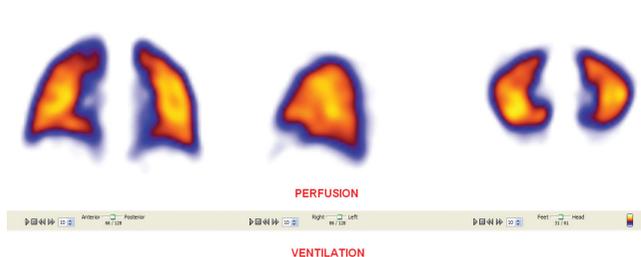


Figure 1 :
Scintitographie (« VQ SPECT ») en coupe coronale, sagittale et transverse, montrant une perfusion et une ventilation normale. Ce patron exclut totalement une embolie cliniquement significative.

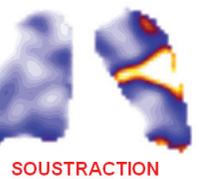
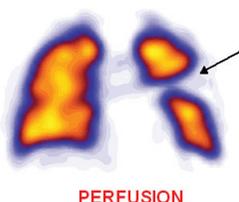
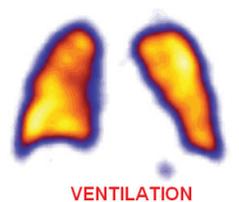
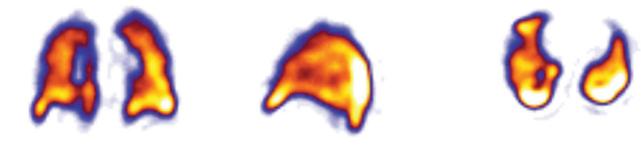
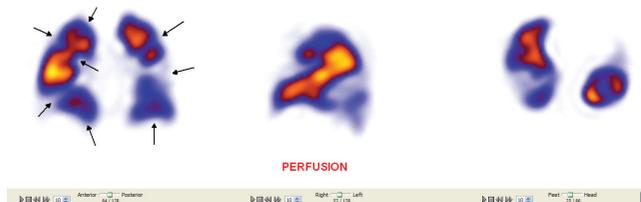


Figure 3 : Scintitographie (« VQ SPECT ») en coupe coronale montrant une embolie unique. L'image paramétrique de soustraction montre de façon positive l'embolie.



Figure 2 :
Scintitographie (« VQ SPECT ») en coupe coronale, sagittale et transverse, montrant de multiples amputations vasculaires avec ventilation normale. Ce patron est typique d'une embolie très importante avec haut taux de mortalité si elle n'est pas traitée.



IMAGERIE DES PIONNIERS

simple. rapide. efficace.

dépistage
cancer colon
+ scan
mercredi
9h00 am

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

imageriedespionniers.com 1-888-581-1424





Michel Picard, MD, FRCP
CHUM Hôpital Saint-Luc
Directeur du programme
de médecine nucléaire
Université de Montréal

MÉDECINE NUCLÉAIRE ET SYSTÈME DIGESTIF



Le système digestif se prête à de multiples examens scintigraphiques. Faute d'espace, je me contenterai de couvrir les domaines de la cholécystite aiguë, des hémorragies digestives basses, des hémangiomes hépatiques et des stigmates de la cirrhose telles qu'objectivées à la scintigraphie hépato-splénique aux colloïdes.

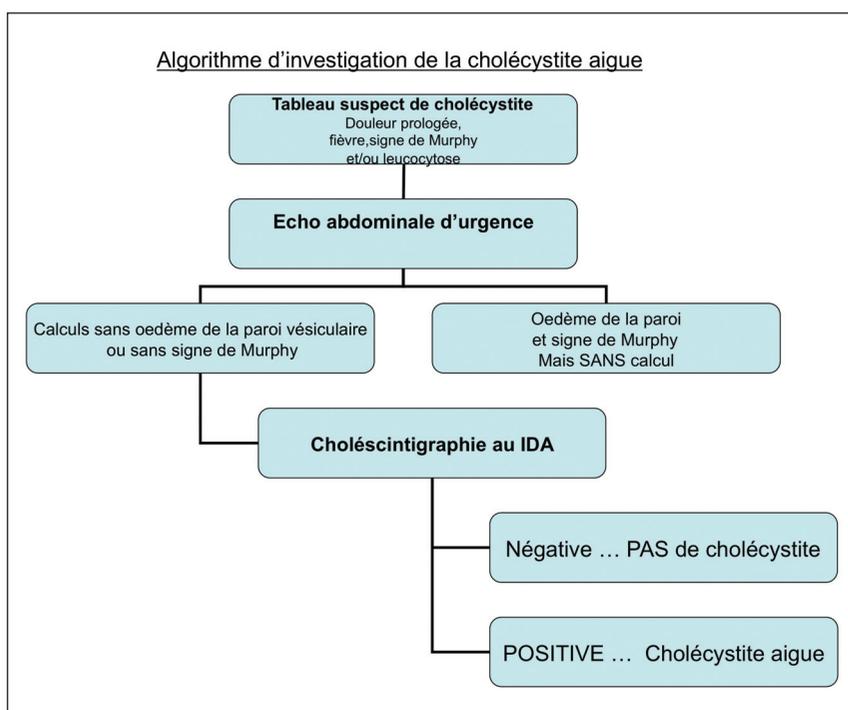
La cholécystite aiguë demeure une entité redoutable. Encore de nos jours, de 5000 à 8000 décès lui sont attribuables annuellement aux États-Unis. Dans 85 à 90% des cas, il s'agit d'une cholécystite aiguë sur base de lithiases. À 60 ans, 30% des

Caucasiens sont porteurs de lithiases vésiculaires, l'incidence étant moindre pour les Afro-Américains (20%) et nettement supérieure pour les Amérindiens (80%). Dans 10 à 15% des cas, on fait face à une cholécystite alithiasique qui survient préféren-

tiellement chez des patients déjà sévèrement malades ou en récupération d'une chirurgie non biliaire. Cette entité présente un taux supérieur de décès.

Quelle que soit la cause sous-jacente, l'outil diagnostique de première ligne sera l'échographie abdominale qui a une sensibilité et une spécificité de 84% et 99% respectivement pour la détection des calculs. La sensibilité ajustée pour la cholécystite aiguë est de l'ordre de 88%, mais la spécificité ne serait que de 80%. En cas de doute ou de contre-indication chirurgicale multifactorielle, le chirurgien demandera souvent un test de confirmation plus spécifique. La scintigraphie hépatobiliaire, dont la sensibilité et la spécificité sont de l'ordre de 97% et 90% respectivement, est tout indiquée.

Une fois le traceur biliaire de la famille du IDA (imino-diacetic acid) marqué au ^{99m}Tc, ce dernier se lie à l'albumine sérique pour être amené au niveau de l'espace de Disse où il se dissocie de l'albumine, entre dans la voie métabolique d'échange des anions et compétitionne alors avec la bilirubine. Les hépatocytes extraient



98% du IDA, lequel ne sera pas conjugué et sera rapidement excrété ($T_{1/2}$ de 14 minutes), inchangé par les hépatocytes au niveau des canalicules biliaires. De là, le IDA suivra le flot biliaire et « colorera » les voies biliaires principales puis le cholédoque, le duodénum et l'intestin.

Ayant un rôle de réservoir entre les repas, la vésicule biliaire extraira au passage sa part du traceur qui colorera alors le canal cystique et la vésicule biliaire elle-même. En cas de cholécystite aiguë, le cystique inflammé ne sera plus perméable et la vésicule biliaire ne pourra être visualisée. Pour une sensibilité et spécificité optimale, le test classique requiert un délai de 4 heures de non visualisation de la vésicule biliaire avant de conclure à une cholécystite aiguë. Pour plus de facilité clinique, une fois le cholédoque bien visualisé, le test peut être abrégé par une injection de morphine (0.04 mg/kg). En faisant contracter le sphincter d'Oddi, la morphine se trouve à augmenter jusqu'à 10 fois la pression intra-cholédocienne, ce qui facilite le reflux de bile vers la vésicule si le cystique est perméable. La non visualisation de la vésicule biliaire 1 heure après l'injection de morphine est aussi spécifique que le test classique de 4 heures, donnant toute confiance au chirurgien avant d'intervenir. (**photos 1, 2, tableau 1**)

L'hémangiome hépatique ou hémangiome caverneux est la plus fréquente des tumeurs mésoenchymateuses bénignes du foie. Sa prévalence varie de 0,4% à 20% (série autopsique) et le ratio F/H serait de 3-4 :1. Il s'agit d'une lésion le plus souvent asymptomatique (90%), le plus souvent solitaire, mais pouvant être multiple (20-40%) et qui peut affecter tant le lobe droit que le lobe gauche du foie. La majorité ont moins de 5 cm de diamètre. En général, ils sont découverts fortuitement lors d'une laparotomie, à l'autopsie ou, plus fréquemment de nos jours, lors d'un examen radiologique effectué pour une condition a priori non reliée. Il convient alors de différencier l'hémangiome d'une tumeur de nature autre. Le test le plus spécifique est alors la scintigraphie aux globules rouges marqués. Après sensibilisation et marquage au ^{99m}Tc ULTRATAG,

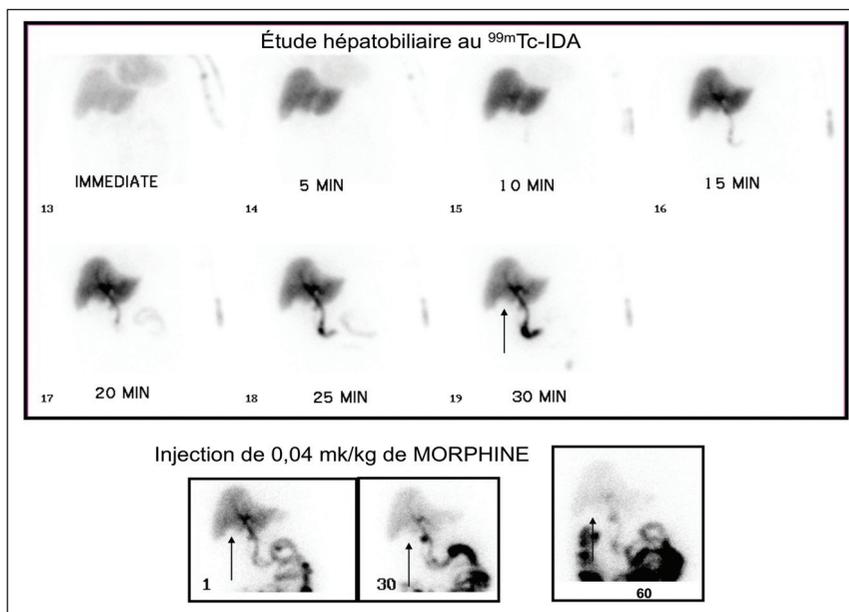
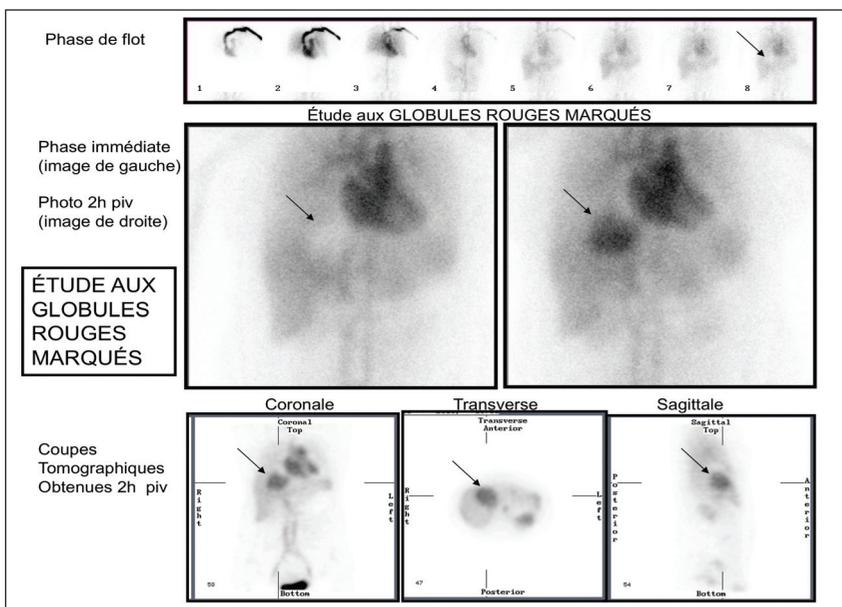


Photo 1 : Cholécystite aiguë

Étude hépatobiliaire au ^{99m}Tc -IDA : Bonne extraction hépatocytaire du traceur, le pool sanguin cardiaque n'est déjà pratiquement plus visualisé à 5 minutes p.i.v. Bonne excrétion hépatique via le cholédoque bien objectivée dès la 15^e minute. Cependant, absence persistante de visualisation d'activité dans le lit vésiculaire (flèche) à 30 minutes de l'étude de base de même que 1, 30 et 60 minutes post-morphine; ceci signe la non perméabilité du canal cystique et la cholécystite aiguë.



**Photo 2 : Hémangiome 1
Volumineux hémangiome typique**

Au flot et en phase immédiate, l'hémangiome apparaît comme une zone hypoperfusée ou « froide » (flèche) car il n'y a qu'un seul vaisseau nourricier pour l'ensemble de la lésion. Avec le temps, l'hémangiome telle une éponge s'imbibe des globules rouges marqués et le foyer devient hypercaptant, bien visible à 2 heures p.i.v. même sur les clichés planaires (flèche). Les coupes tomographiques dans ce contexte ne sont pas d'une utilité primordiale, mais elles permettent de mieux localiser la lésion dans les 3 axes (transverse, sagittal et coronal).

les globules rouges du patient (3cc) lui sont réinjectés. L'hémangiome va, comme le ferait une éponge, les accumuler au fil du temps. La spécifi-

cité du test est de pratiquement 100%, alors que sa sensibilité varie selon la taille de l'hémangiome. La scintigraphie planaire permet aisément

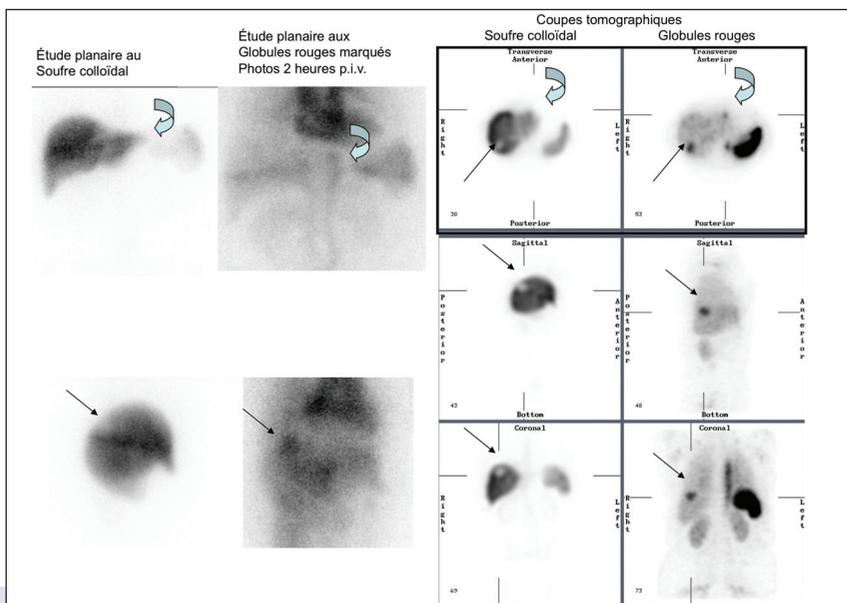


Photo 3 : Hémiangiome
Deux hémiangiomes dont un petit et à proximité de vaisseaux, utilité des coupes tomographiques.

L'hémiangiome occupant un certain espace au sein du parenchyme hépatique, il se trouve à refouler les cellules de Kupffer. À la scintigraphie aux colloïdes l'hémiangiome apparaît donc comme une zone froide (flèche au versant postérieur du lobe droit du foie).

Un second hémiangiome de petite taille localisé à l'extrémité latérale du lobe gauche du foie n'est pas vraiment visible sur l'étude planaire aux colloïdes (flèche curviligne).

Sur les clichés planaires de 2 heures p.i.v., l'hémiangiome du versant postérieur du lobe droit présente un net rehaussement des globules rouges marqués (flèche). Cependant le petit à l'extrémité latérale du lobe gauche (flèche curviligne) est difficilement identifié en raison de sa petite taille et de la superposition avec des vaisseaux sanguins.

Sur les coupes tomographiques l'hémiangiome du versant postérieur du lobe droit du foie (flèche) se démarque nettement du reste du parenchyme hépatique (zone froide aux colloïdes et zone de rehaussement aux globules rouges). En ce qui concerne le petit hémiangiome du versant tout à fait latéral du lobe gauche du foie, les coupes tomographiques prennent toute leur importance : sur les coupes transverses on note une petite encoche froide aux colloïdes et un petit foyer focal de rehaussement aux globules rouges (flèche curviligne) à l'extrémité latérale du lobe gauche du foie.

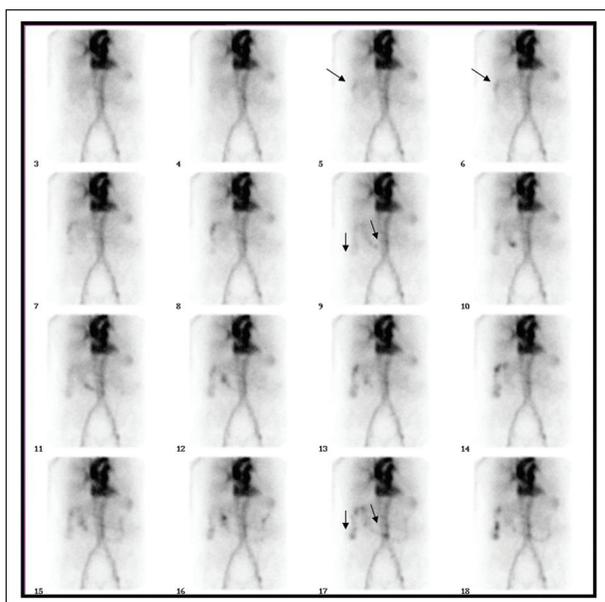


Photo 4 : Hémorragie digestive basse

Après marquage des globules rouges du patient, images acquises en mode dynamique aux minutes en incidence antérieure de l'abdomen pour 60 minutes.

Dès la cinquième minute (flèche sur image 5) on observe un foyer d'extravasation des globules rouges marqués au niveau de l'hypochondre droit au niveau de l'angle hépatique du colon. Par la suite le saignement progresse tant de façon antérograde au sein du colon transverse qu'antérograde au sein du colon ascendant (2 flèches images 9, 17).

L'acquisition dynamique rapide est essentielle à la bonne localisation du site hémorragique. Une image trop tardive nous aurait montré du sang réparti différemment (image 17) au sein du colon ascendant et transverse.

ment de détecter les hémiangiomes de l'ordre de 2 cm alors que l'ajout de coupes tomographiques permet de détecter de plus petits hémiangiomes (100% à 1,5 cm; 65% à 1 cm). Les faux négatifs peuvent survenir si l'hémiangiome est de trop petite taille ou localisé trop près d'un autre foyer de captation (cœur, veine, hile du foie) ou encore, si l'hémiangiome est fibrosé ou thrombosé. (photos 2 et 3)

Une autre application des globules rouges marqués est la recherche d'hémorragie digestive. Les hémorragies digestives sont généralement classées comme hautes (66-75% des cas) ou basses (25-33% des cas), selon qu'elles trouvent leur origine avant ou après l'angle de Treitz. La localisation spécifique des hémorragies digestives basses demeure un défi, les hémorragies ayant tendance à être intermittentes. Une angiographie effectuée au moment où le saignement a cessé sera forcément négative. Une scopie peut être techniquement difficile. La scintigraphie aux globules rouges marqués offre l'avantage d'une longue fenêtre d'observation (jusqu'à 24 heures) et une extrême sensibilité, puisque des saignements d'aussi peu que 0,1-0,5 ml/minute et des accumulations focales de 3ml de globules rouges marqués seront détectées.

Même si les diverticules coliques saignent relativement peu souvent (15%), de par leur fréquence (30% à 60 ans; 65% à 85 ans), les diverticules demeurent l'étiologie la plus probable d'une hémorragie digestive basse (voir tableau 2).

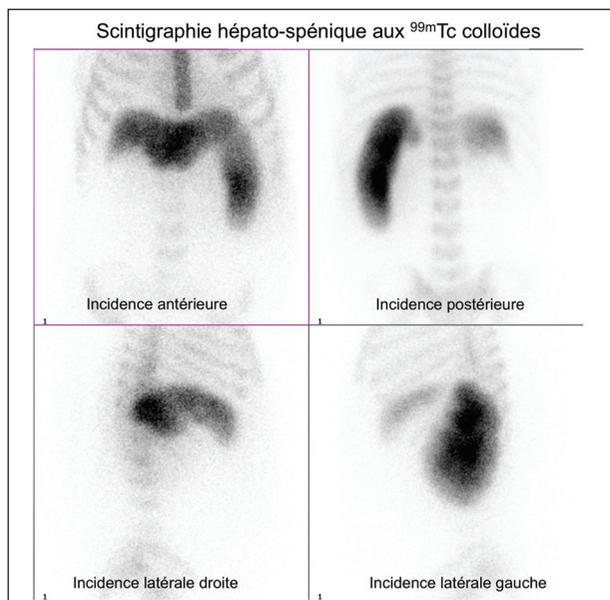


Photo 5 : Stigmates de cirrhose

Scintigraphie hépato-splénique aux ^{99m}Tc colloïdes.

Atrophie du lobe droit du foie. Hypertrophie relative du lobe gauche du foie. Captation légèrement préférentielle du lobe gauche comparativement au droit. Splénomégalie et gradient accru de captation au niveau de la rate comparativement au foie.

Nette captation du système réticulo-endothélial intra-médullaire avec visualisation de la moelle de façon extensive au niveau du rachis et du grill costal.

Enfin, le foie est déplacé vers la ligne médiane de l'abdomen et on observe un espace déshabité hypocaptant entre le grill costal droit et le lobe droit du foie; ceci traduit la présence d'ascite.

Paradoxalement, même si la grande majorité des diverticules (75%) se trouvent au niveau du colon gauche, les hémorragies diverticulaires proviennent le plus souvent du colon droit (plus de 50%).

Le sang pouvant se déplacer rapidement au sein de l'intestin selon un mouvement péristaltique et/ou antipéristaltique, il faut obtenir des photos dynamiques rapides (aux minutes) pour une période d'observation minimale d'une heure. (*photo 4*)

La scintigraphie hépato-splénique aux colloïdes permet d'objectiver les stigmates de la cirrhose éthylique ou autres. Le foie étant un organe de détoxification et le flot laminaire de la veine porte étant préférentiel vers le lobe droit, celui-ci sera davantage affecté que le gauche : atrophie du lobe droit, préservation relative du lobe gauche (hypertrophie relative apparente). De plus, avec l'atteinte fonctionnelle, les cellules de Kupffer du foie qui normalement captent 80-90% du radiocolloïde ne suffisent plus à la tâche et le traceur se trouvera en quantité accrue au sein de la rate, puis du système réticuloendothélial intra-médullaire. Le gradient de captation extra-hépatique (rate et moelle) peut être relié au pronostic de survie du patient, et peut servir de critère accessoire à la priorisation éventuelle d'une greffe hépatique. (*photo 5*) ●



Étiologies des hémorragies digestives basses chez l'adulte

- **Cause anatomique:**
 - Diverticulose (jusqu'à 40% des cas)
- **Causes vasculaires:**
 - Angiodysplasie (rare 3%)
 - Ischémique (jusqu'à 20% des cas)
 - Téliangiectasies induites par la radiothérapie (rare 3%)
- **Causes inflammatoires:**
 - Colites autres (Infections, post-antibiotiques,... jusqu'à 30% des cas)
 - Maladie inflammatoire intestinale (rare 4%)
- **Causes néoplasiques:**
 - Polypes et cancers (jusqu'à 10% des cas)
- **Causes diverses**
 - Hémorroïdes et ulcères rectaux (jusqu'à 15% des cas)
 - Suite à une biopsie ou à une polypectomie (jusqu'à 15% des cas)



Le pouvoir éclairant de l'innovation

Le pouvoir éclairant de l'innovation

La médecine nucléaire fournit de l'information sur la perfusion et le fonctionnement qui vous permet de prendre des décisions *éclairées* quant au traitement à administrer à votre patient.

Lantheus Imagerie médicale, le plus important fournisseur de radiopharmaceutiques au Canada, offre des solutions d'imagerie innovatrices *qui font la lumière* sur le diagnostic et le traitement des maladies.


Radiopharmacie

Comptez
sur nous

 **Lantheus**
Imagerie médicale

 1-800-811-5500



ÉVÉNEMENTS

À L'OCCASION DU 30^{ÈME} COLLOQUE DE MÉDECINE NUCLÉAIRE DU QUÉBEC LES 15-16 ET 17 AVRIL 2011 À LA MALBAIE



Remise du prix Lise Milette, fondatrice du programme intégré de technique en médecine nucléaire du Cegeep d'Ahuntsic de Montréal, à une étudiante du programme de technique en médecine nucléaire qui s'est distinguée au cours de sa formation.

Madame Chantal Asselin directrice du programme, Mademoiselle Émilie Giguère l'étudiante primée, M. Jacques Milette, directeur des ventes et développement des affaires, Est du Canada, section Santé, Siemens Canada Ltée.



Prix Genzyme Canada au résident ayant présenté la meilleure communication lors du 30^{ÈME} colloque de médecine nucléaire.

Monsieur Claude Tremblay, compagnie Genzyme, Canada, Dr.Saoussen Bamri résidente en médecine nucléaire, Dr. Jean-Marc Villemaire président du 30^{ÈME} colloque.



Remise du prix Lantheus au nucléiste qui s'est particulièrement distingué pour un apport exceptionnel à la médecine nucléaire au cours de sa carrière

Dr. Jean-Marc Villemaire, président du 30^{ÈME} colloque; mademoiselle Danièle Laflamme, technologue; Dr Raymonde Chartrand, récipiendaire du prix Lantheus; Dr. Daniel Picard, secrétaire-trésorier de l'Association de médecine nucléaire du Québec; M.Franco Di Clemente, directeur principal, Ventes et Marketing-international, Lantheus, Imagerie médicale.

Dr. Francois Lamoureux, président des médecins spécialistes en médecine nucléaire du Québec, Dr. Saoussen Bamri, récipiendaire du prix Genzyme meilleure présentation par un résident, M.Claude Tremblay, Genzyme Canada, Dr. Bernard Lefebvre, président du jury, Dr. Jean-Marc Villemaire président du 30^{ÈME} Colloque.



Tangible^{MD}

Présent pour votre avenir

Une initiative qui peut
changer votre vie
et celle de vos proches !

SOINS DE LONGUE DURÉE

Des solutions
adaptées à

VOS besoins.

Pour plus de renseignements sur cette garantie avantageuse et sur notre service,
téléphonez au **1 800 361-2538** ou communiquez avec votre distributeur Croix Bleue autorisé.

 **CROIX BLEUE^{MD}**

^{MD} Les nom et symbole Croix Bleue sont des marques déposées de l'Association canadienne des Croix Bleue et utilisées sous autorisation par l'Association d'Hospitalisation Canassurance.
^{MD} Tangible est une marque déposée de l'Association d'Hospitalisation Canassurance.



LA VALLÉE DE NAPA VERTE ET DYNAMIQUE

PREMIER TERRAIN DE JEU VITICOLE DE LA CALIFORNIE, LA VALLÉE DE NAPA POURSUIT TOUJOURS LA TRAME CHARISMATIQUE DE SON HISTOIRE, TRÈS CONSCIENTE DE LA RICHESSE DE SES ATOUTS ET DE LA DIVERSITÉ DE LA NATURE QUI L'ENTOURENT.

par Janine Saine

« Bordée à l'ouest par les monts Mayacamas et à l'est par la chaîne Vaca, la vallée ressemble durant la période estivale à un jardin d'Eden avec ses vignobles sagement palissés et alignés. »

La naissance de cette vallée vitivinicole la plus réputée des États-Unis et très renommée à travers le monde ne s'est pas déroulée en un clin d'œil. Parmi ses différentes étapes historiques, certaines ont contribué au succès que connaît cette vallée aujourd'hui, à commencer par les premières vignes plantées en 1838 par George Yount (d'où le nom de la ville de Yountville au sud de la vallée). Puis vers 1860, l'époque de la ruée vers l'or vient renchérir la culture de la vigne à l'instar de l'arrivée de Charles Krug, immigrant prusse qui sera le premier à y établir un domaine vinicole. Presque 30 ans plus tard, soit vers la fin du XIXe siècle, on compte plus de 140 domaines dans la vallée.



Malheureusement l'arrivée du phylloxéra commence à faire des ravages et interrompt le fil conducteur viticole: des 6000 hectares de vignes en 1888, il n'en reste plus que 800 en 1900. D'autres événements marquants, telle la prohibition qui sévit jusqu'en 1932, la crise économique de 1929 et par la suite la Seconde Guerre mondiale ralentissent le potentiel créateur de cette vallée californienne. Mais sans baisser les bras et malgré toutes ces embûches, la Napa Valley Vintners Association voit le jour en 1944. Son premier objectif est de protéger l'appellation Napa Valley reconnue sous le nom de AVA (American Viticultural Areas) et officiellement constituée en 1981. Aujourd'hui, elle veille aussi à la protection de ce territoire en essayant d'appliquer les règlements concernant la certification de la Napa Verte dont le programme a été créé en 2003.

Reconnue en 1968 comme la première région agricole américaine, la vallée de Napa est fière de compter parmi ses 18 250 hectares de vignobles, 15 petites appellations (voir la carte de la région plus haut). Plus de 400 wineries sont répertoriées dont plus de 95 % sont des exploitations familiales.



Bordée à l'ouest par les monts Mayacamas et à l'est par la chaîne Vaca, la vallée ressemble durant la période estivale à un jardin d'Eden avec ses vignobles sagement palissés et alignés. Plus de 100 types de sols y ont été relevés et la culture du cabernet sauvignon domine. Le climat de style méditerranéen et une saison végétative longue assurant un mûrissement parfait des raisins contribuent aussi à la constance qualitative d'un millésime à l'autre.

En décembre dernier, nous avons fait le tour de trois domaines localisés dans trois sous appellations de la vallée de Napa : Domaine Chandon à Yountville, Robert Mondavi à Oakville et Clos du Val à Stags Leap District.

LA DIVERSITÉ DES BULLES CHEZ CHANDON

On ne s'y trompe pas, cette maison californienne joliment installée depuis 1970 sur un îlot de verdure à Yountville, fait bien partie de la grande famille des champagnes Moët & Chandon de France et qui a aussi fait des petits à l'étranger comme en Argentine et au Brésil en 1960 et en Australie en 1984. Chez Chandon Californie existe une tradition qui se poursuit depuis le début, celle d'engager une femme comme winemaker. La dernière en date, Pauline Lhote, à la fois souriante et dynamique, est d'origine champenoise. Formée en Champagne et débarquée depuis 2006 chez Chandon, elle nous accueille dans ce magnifique domaine de plus de 80 hectares où la

nature est luxuriante, entourée du respect de chaque personne qui y œuvre. D'emblée cette jeune œnologue qui s'exprime avec assurance nous dit que Chandon a été le premier domaine à Napa à pratiquer l'agriculture durable. Elle nous apprend également qu'on y pratique la culture biologique sans toutefois avoir la certification officielle. Elle souligne l'importance de l'eau dans cette vallée, un élément des plus importants, aussi précieux que l'or. De plus, comme les précipitations sont rares pendant l'été, il n'y a pratiquement pas de mildiou dans le vignoble. Donc la pratique d'une culture sans produits chimiques est réalisable.

En compagnie d'Ellen Flora, ambassadrice de Chandon, qui fait partie de la famille depuis 30 ans, nous éclaterons nos papilles lors de la dégustation de bulles aux styles diversifiés. Élaboré depuis 1976, le **Brut Classic (23,90 \$ - 10542031)** est le vin phare de la maison. Avec ses effluves briochés aux notes d'ananas et ses saveurs fruitées où la bulle abonde,

« Le climat de style méditerranéen et une saison végétative longue assurant un mûrissement parfait des raisins contribuent aussi à la constance qualitative d'un millésime à l'autre. »

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. 5.09\$ = **Total 64.94\$** 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



« Située à environ une heure de voiture au sud de la vallée de Napa, San Francisco vaut le détour. Très agréable à arpenter pour la diversité de ses quartiers aux maisons colorés et à l'architecture originale, pour l'ambiance de ses cafés, la gastronomie de ses nombreux restaurants et la gamme des vins offerts dans ses wine bars. »

on suggère de le déguster avec des fritures, une salade César ou alors, tout à fait inusité, avec du maïs soufflé. Le **Blanc de Noirs (24,95 \$ - 10693)** offre une belle fraîcheur aux notes de pomme et de pêche dont la finale est persistante. Excellent avec des sushis. Le **Rosé (nd)** à base de pinot noir est très vineux avec ses saveurs de framboises et une finale très riche qui en font le mousseux idéal avec des mets thaïlandais ou, inusité, avec un BLT (sandwich bacon, laitue et tomate). Le **Extra Dry Riche (23,90 \$ - 10697489)** est corsé mais aussi délicat et très frais. Avec ses saveurs de pêche et de rose, il peut accompagner foie gras et terrine, ou un dessert. Le **Reserve Pinot Noir Brut (nd)** avec ses notes de rancio, briochées, grillées, et de fruits mûrs, se marie très bien avec un risotto aux champignons. Depuis 1992, **l'Étoile Brut (nd)** se distingue pour la délicatesse, le raffinement et l'élégance de ses bulles. Magnifique avec des coquilles Saint-Jacques. Quant à **l'Étoile Rosé (nd)**, coup de cœur pour ses notes parfumées de framboise et de fraise et ses bulles persistantes.

Depuis l'an 2000, Chandon élabore aussi des vins tranquilles : le **Chardonnay 2008 (nd)**, crémeux, boisé, rond et fruité, est très bien élaboré. Le **Pinot Noir 2007 (nd)**, riche et fruité, offre une belle finale. Le **Pinot Meunier 2008 (nd)**, sent les fraises et le cassis ; il est assez original au niveau des saveurs.

Situé dans un cadre enchanteur et naturel, le restaurant du domaine Chandon, étoile, une étoile au Guide Michelin est dirigé par le chef Perry Hoffmann. Cuisine fraîcheur concoctée avec des ingrédients locaux et harmonisée d'une belle gamme d'effervescents Chandon. À l'intérieur de la boutique, on peut se procurer le livre de recettes magnifiquement illustré du restaurant étoile : *Domaine Chandon Cookbook*.



ROBERT MONDAVI - MARQUE LEADER DE NAPA

Après une rencontre au printemps dernier avec Gustavo Gonzalez (*Vins & Vignobles Vol 11 No. 5*) qui est responsable de la vinification des vins rouges chez Robert Mondavi, nous avons rencontré cette fois Rich Arnold, responsable de la production des vins blancs. Sous la supervision de Geneviève Jeannens, directrice de la vinification chez Mondavi, Rich est l'un des piliers vinificateurs puisqu'il y œuvre depuis 1974, année qui marque son premier millésime et ses premières vendanges chez Mondavi. Son cépage préféré est le chardonnay, mais il avoue qu'il n'est pas facile d'en faire ressortir la pleine expression. Pour lui, la maturité du raisin demeure un des facteurs primordiaux pour la réussite du chardonnay. Selon Rich, les critères de qualité du chardonnay en Californie se retrouvent autour des caractéristiques suivantes : l'expression du fruit, aucune fermentation malolactique, beaucoup de complexité, une certaine dose d'acidité et enfin une finale ronde et fraîche. Depuis quatre ans, on ne pratique plus le collage qui consiste à ajouter au vin une protéine afin de le clarifier. Les vendanges sont manuelles et plus de 70 % des raisins proviennent de la propriété. Rich précise cependant, que c'est le Sauvignon Fumé Blanc qui a fait la renommée de Robert Mondavi au niveau des vins blancs. Ce cépage qui était peu connu à l'époque a pris une autre tangente quand, en 1968, Robert Mondavi a décidé de changer le mode de vinification de ce vin en faisant l'élevage en barrique après la fermentation. D'où son surnom de «fumé blanc» qui est devenu synonyme du sauvignon blanc quand le vin passe dans le bois qui lui confère un goût fumé. Lors de notre passage nous avons dégusté le **Chardonnay Carneros 2007 (27,95 \$ - 426627)**, un vin sur la fraîcheur, avec des notes expressives de pêche blanche, exquises et bien équilibrées ; rondeur et équilibre en finale. Le **Chardonnay Reserve 2007 (55,75 \$ - 492124)** offre finesse et complexité avec une finale fruitée persistante. Excellent! **Fumé Blanc Napa Valley 2008 (23,70 \$ - 221887)** sent bon les agrumes avec une touche d'orange, grande pureté au nez et une finale fraîche et ronde. Le **Reserve Fumé Blanc Napa Valley 2008 (50,25 \$ - 225599)** avec les mêmes caractéristiques que le précédent, au fruit bien intégré et aux notes de pierre à fusil. La grande classe ! Un coup de cœur pour le **Pinot Noir Carneros 2008 (36 \$ - 10560360)** d'une grande pureté au nez, des saveurs de fraise et de cerise avec une touche de torréfaction bien équilibrées. Le **Reserve Pinot Noir Carneros 2008 (nd)** est plus intense, très majestueux et d'une fraîcheur exquise à travers sa finale persistante. Extra ! Le **Cabernet Sauvignon Napa Valley 2007 (35,25 \$ - 255513)** sent bon le sous-bois avec quelques notes herbacées et des saveurs d'olives et de lavande sur des tanins souples mais puissants. Le **Cabernet Sauvignon Oakville 2006 (55,75 \$ - 975482)** aux effluves de cerise et de mûre avec quelques notes d'olives noires. Caractère intense et bien équilibré sur une finale puissante. Délicieux!



CLOS DU VAL - LA QUALITÉ DU NOUVEAU MONDE

Dans une édition précédente (Vins * Vignobles Vol 12 No. 2), nous avons publié une entrevue avec Bernard Portet, co-fondateur du domaine Clos du Val. Nous voici donc directement à la propriété en sa présence et accompagné de John Clews, vice-président du vignoble et de la vinification depuis 1999. Situé sur la plus petite sous-appellation de Napa Valley, Stags Leap District compte plus de 19 wineries réparties sur 4,82 km de long et 1,06 km de large. Dotée pendant la saison estivale d'un climat très chaud durant le jour et frais la nuit grâce à la proximité de la baie de San Pablo, cette région est devenue très prisée pour la culture du cabernet sauvignon. Élaborés à la manière des vins européens, la signature de Bernard Portet qui est originaire de Bordeaux, les vins, lors de la dégustation, se présentent avec des saveurs qui se retrouvent au centre des papilles gustatives et explosent en finale. «On veut produire les meilleurs vins sans toutefois vouloir imiter ceux qui sont produits en Europe», souligne John Clews. Son vin phare demeure le cabernet sauvignon, tout en énumérant les facteurs qui contribuent à la qualité du vin : la maturité des baies, le pH, le niveau de sucre. Avant de vendanger, il vérifie le degré d'amertume et de sucre dans le raisin et aussi la couleur des pépins. «C'est le meilleur test, dit-il, comparé à ce qui est énoncé dans les livres de viticulture.»

À NE PAS MANQUER

Située à environ une heure de voiture au sud de la vallée de Napa, **San Francisco** vaut le détour. Très agréable à arpenter pour la diversité de ses quartiers aux maisons colorés et à l'architecture originale, pour l'ambiance de ses cafés, la gastronomie de ses nombreux restaurants et la gamme des vins offerts dans ses wine bars. Réputée pour ses rues pentues, elle compte également de nombreux musées et d'intéressantes galeries d'art. Une excursion en bateau offre une belle vue du célèbre pont Golden Gate.

Plus au sud en empruntant la route numéro 1, de nombreux points de vue panoramiques et sauvages de la mer s'offrent en spectacle. À travers ses sentiers de randonnée, **Point Lobos** est d'une beauté tout à fait exceptionnelle.

En continuant vers le sud, **Carmel**, petite ville resplendissante et joyeuse mérite le détour pour son bord de mer, ses rues regorgeant de boutiques et de restos à la mode.

Puis à quelques heures de route, **Big Sur** perché sur un promontoire et autrefois fief de l'écrivain Henry Miller est tout simplement envoûtant. Bordées par une nature restée à l'état sauvage, les hautes falaises de ce village abritent quelques cafés qui permettent aux voyageurs une belle halte inégalée sur un site doté d'une vue enchanteuse.





L'IMMENSE PARADIS DE LA POLYNÉSIE FRANÇAISE

VOULOIR DÉCOUVRIR TOUTE LA POLYNÉSIE FRANÇAISE EN UN SEUL VOYAGE, C'EST UN PEU COMME VOULOIR VISITER L'EUROPE EN QUELQUES JOURS. DISSÉMINÉES SUR UN TERRITOIRE MARITIME AUSSI ÉTENDU QUE L'EUROPE OCCIDENTALE, LES 118 ÎLES DE LA POLYNÉSIE FRANÇAISE SONT COMPARABLES À UN IMMENSE PARADIS.

Par Marie-Claude Roy



TAHITI

Tout d'abord, mentionnons que la meilleure saison pour se rendre en Polynésie française varie largement d'une île à l'autre. Pour Tahiti, mieux vaut privilégier la période d'avril à octobre. Les îles polynésiennes bénéficient d'un climat tropical à l'ensoleillement maximum, c'est-à-dire près de 3 000 heures de soleil par année aux Tuamotu.

Tahiti est la plus grande des îles polynésiennes. Elle offre un large éventail de divertissements, d'activités touristiques et culturelles.

Depuis quelques années, la perle de Tahiti n'est plus un mythe. Les archipels de la Polynésie française vivent au rythme des récoltes de perles. Gemme minérale d'origine animale, la perle de culture de Tahiti est un produit reconnu sur le marché mondial. La Gemological Institute of America a authentifié ses couleurs naturelles et la diversité de ses nuances. La perle de Tahiti présente un spectre

chromatique des plus enchanteurs qui va d'un gris très ombré, près du noir, à un rose lumineux, teinté d'exquises nuances « aile de mouche », de pourpre aubergine et de bleu marine.

Symbole d'élégance et de raffinement, la perle de Tahiti séduit les célébrités et les icônes de la couture par son chic contemporain. On raconte que la perle noire possède un pouvoir d'attraction intemporelle. Elle est associée au désir et à une harmonie tant spirituelle que sexuelle. Ce pouvoir d'attraction serait indifférent aux effets de la mode, aux notions d'actualité, de présent, de passé et d'avenir.

Papeeté, capitale de Tahiti, offre quelques trésors : son marché coloré, ses musées, ses animations culturelles et sa vie nocturne. Lors de votre séjour en Polynésie, si vous êtes à la recherche de sorties nocturnes, Tahiti est l'île qu'il vous faut. Bars et night-clubs sont ouverts tous les soirs. Vous découvrirez également de nombreux restaurants avec une riche





gastronomie. Les grands hôtels offrent souvent deux types de restauration, rapide et gastronomique, et organisent des soirées autour de généreux buffets, agrémentés de spectacles de danses dans lesquels se produisent les meilleurs groupes.

MO'OREA

Pour les visiteurs en quête de dépaysement et de tranquillité, Mo'orea n'est qu'à quelques minutes de Tahiti. Facile d'accès grâce à une navette dont le trajet dure environ 30 minutes ou par avion dont le vol ne dure qu'une dizaine de minutes, Mo'orea est un lieu d'une grande quiétude.

D'une superficie de 130 kilomètres carrés, l'intérieur de l'île offre des paysages forestiers. Les sentiers ombragés vous mèneront vers de somptueuses cascades et le parfum des hibiscus vous accompagnera lors de vos promenades. Vous découvrirez également des fruits tropicaux tels que la banane, la papaye et l'ananas dont les plantations offrent des reflets argen-

tés. Après quelques heures de marche dans la végétation, vous arriverez à des sommets où la vue est époustouflante. Vous pourrez ressentir la sérénité de ce lieu où la terre, le ciel et l'océan semblent suspendus dans le temps.

Contrairement à Tahiti, l'île de Mo'orea possède surtout des plages de sable blanc où l'on se retrouve entre amis. Elle a gardé ce calme propre aux îles du Pacifique sud.

BORA BORA

Il appert que Bora Bora serait la plus romantique des îles. Cet endroit abrite un magnifique lagon où évoluent des centaines d'espèces sous-marines. On peut également y pratiquer tous les types de sports nautiques.

Baptisée « la Perle du Pacifique » par le capitaine Cook, cet ancien volcan arbore les monts Paia et Otemanu. Bora Bora a conservé un style de vie traditionnel jusque dans l'architecture de ses hôtels de luxe, c'est-à-dire les célèbres bungalows sur l'eau. Réputé pour être le plus beau du monde, le lagon de Bora Bora est une piscine naturelle multicolore et lumineuse.

ACTIVITÉS NAUTIQUES

Tahiti et les îles environnantes sont considérées comme le plus vaste terrain de jeux nautiques au monde. Les Polynésiens sont les descendants des

« Tahiti est la plus grande des îles polynésiennes. Elle offre un large éventail de divertissements, d'activités touristiques et culturelles. »





« Les fonds marins de la Polynésie française sont perçus comme étant le plus riche aquarium de la planète. Depuis 2002, ce sanctuaire est classé en Zone Économique Exclusive où il est interdit de pêcher au filet. »

navigateurs qui ont colonisé l'océan Pacifique et ils ont gardé une passion pour la mer. Ainsi, ils n'hésitent pas à mettre à profit leurs connaissances des milieux océaniques.

Plusieurs bases nautiques offrent une impressionnante flotte de bateaux de tous les genres. De la traditionnelle pirogue à balancier à la pirogue de course profilée et du grand voilier au simple kayak, tous les types de bateaux se louent dans les îles.

À SAVOIR

Superficie : 4 167 kilomètres carrés de terres émergées dont près d'un tiers pour Tahiti. Le tout réparti en 118 îles (dont 67 habitées) et cinq archipels.

Population : 259 700 habitants dont près de 85 % à Tahiti et sa voisine Moorea.

Capitale : Papeete sur l'île de Tahiti.

Langues : le français, langue officielle, et le reo maori, langue tahitienne très parlée en Polynésie.

Climat : La température moyenne ambiante est de 27 degrés Celcius et l'eau des lagons se stabilise autour de 26 degrés Celcius.

Étant donné la diversité des plages et des lagons, le skieur, le surfeur, le véliplanchiste et le parachutiste peuvent trouver les endroits et les conditions optimales. Tahiti est d'ailleurs un haut lieu du surf mondial.

D'autre part, il y a bien sûr la plongée, avec masque et tuba pour les amateurs ou encore avec bouteilles pour ceux qui préfèrent le silence. Ce loisir permet de rencontrer des requins gris, parfois des requins marteaux et des raies mantas.

La plongée avec les baleines à bosse est une expérience inoubliable. Lors de la migration des baleines (juillet-octobre) dans les Australes, les visiteurs ont la chance de faire des rencontres absolument fabuleuses. (Pour en savoir plus, consultez le site Polynesia Diving).

Il semble que le surf soit une invention polynésienne. Cette activité avait été observée par le capitaine Cook lorsqu'il aborda à Tahiti au XVIII^e siècle. Que vous soyez débutant ou expert en la matière, Tahiti est l'endroit tout indiqué. De grandes compétitions se déroulent plusieurs fois par année.

LA FAUNE

Les fonds marins de la Polynésie française sont perçus comme étant le plus riche aquarium de la planète. Depuis 2002, ce sanctuaire est classé en Zone Économique Exclusive où il est interdit de pêcher au filet.

Dans les lagons, plus de 800 espèces de poissons évoluent, dont plus du tiers des espèces de dauphins de tous les océans. Les baleines viennent s'accoupler et mettre bas dans les baies sauvages des Australes, des Tuamotu et des Gambier. Au bord des plages, les tortues enfouissent leurs œufs dans le sable chaud. Jusqu'à maintenant, on a dénombré jusqu'à 200 dauphins à long bec et environ 360 baleines à bosse.

Les îles polynésiennes sont aussi un endroit privilégié pour les oiseaux migrateurs. Des espèces fragiles nichent d'ailleurs dans les îlots inhabités. Les vallées sont fréquentées par les Busards prédateurs et les Salanganes. Près des rivières, on peut voir de petits Hérons. Dans le ciel, lorsque le soleil décline, l'Hirondelle de Tahiti ne manque pas de tracer ses arabesques.

Notons qu'il y a fort peu d'insectes dans ces archipels et aucun reptile, à l'exception des inoffensifs lézards geckos. Les autres animaux sont ceux qui ont été volontairement importés par les navigateurs depuis les origines : chiens, chats, poules, cochons, chèvres, bovins et chevaux. Dans les îles Marquises, des bandes de chevaux à demi sauvage sont libres de circuler dans les montagnes, offrant ainsi un paysage d'une rare beauté.





PARADIS DES SENS

Seul ou en couple, les spa ou centres de relaxation de Tahiti et ses îles offrent une expérience hors du commun afin de se détendre et se ressourcer. Dans des décors paradisiaques, les visiteurs peuvent choisir des bains purifiants tels que bain de rivière, bain de fleurs exotiques ou aux arômes de fruits, aux huiles essentielles, jacuzzi aromatique, douche d'eau de pluie, etc.

PEUPLE

Selon un recensement de la population effectué en 2007, 78 % des habitants de la Polynésie française sont Polynésiens, 12 % d'ascendance asiatique (surtout Chinois) et 10 % Français. Une analyse démographique met en exergue un phénomène « d'occidentalisation », soit un allongement de la durée de vie, une diminution du nombre d'enfants par famille, etc... On note également une montée de la société de consommation.

Malgré la modernité de la société polynésienne actuelle, les valeurs polynésiennes comme l'accueil demeure une coutume qui n'a pas perdu de son authenticité. Les visiteurs sont constamment accueillis par des colliers de fleurs, des chants, des danses et des sourires chaleureux.



Il y a aussi les soins traditionnels du corps, du visage, des cheveux, gommages corporels et enveloppements à base de produits des îles (noix de coco, pulpe de fruits, café...). Pour parfaire la visite, selon la formule choisie, un massage aux huiles essentielles ou aux pierres chaudes est fortement conseillé. ■



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.

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

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

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

aux raisins de Corinthe et gratin Dauphinois.

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

et julienne de pommes de terre frites.

Pasta aux fruits de mer.

Poisson du jour.

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

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

Choix de desserts à la carte

CHEZ LÉVÊQUE 

JUSQU'À MINUIT • 1030, rue Laurier Ouest

www.chezleveque.ca





Répertoire des annonceurs

Le Patient - Vol. 5 n° 2

Hermes	2
Optimun Gestion de placements inc.	5
Prolia	6-7, 9
Jarislowsky Fraser limitée	11
Financières des professionnels	12
Draxiamage	13
Pristiq	14-15
Croix bleue	19
Vins et Vignobles	21
Chez Lévesque	27
Le Mas des Oliviers	28
Lantheus	75
Eloxatin	76

CAHIER MÉDECINE NUCLÉAIRE

Lantheus	2
GE	5, 7
Covidien	15-16-17
Hermes	20
Imagerie des Pionniers	27

LE PATIENT ACCEPTE LES PETITES ANNONCES

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

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

LE PATIENT

LE SEUL MAGAZINE DU MÉDECIN ET DU PHARMACIEN

À NE PAS MANQUER DANS
LE PROCHAIN NUMÉRO :
SPÉCIAL RADIOLOGIE



Le Mas des OLIVIERS

L'un des hauts lieux de la gastronomie montréalaise

Établi depuis 40 ans dans une coquette demeure aux murs blanchis, sol de pierre et garnitures en fer forgé, le Mas des Oliviers est devenu une véritable institution dont le seul nom évoque la chaleur et les merveilles culinaires de la Provence.

Cette cuisine aux accents authentiques a su s'adapter aux goûts d'une clientèle fidèle et diversifiée. Comme en Provence, il fait toujours beau et bon au Mas des Oliviers.

Salle privée pour 60 personnes

**1216 rue Bishop,
Montréal, Québec H3G 2E3
RESERVATION: 514.861.6733**





Les médecins doivent s'être complètement familiarisés avec le profil d'efficacité et d'innocuité de PROLIA et avec toute la monographie du produit avant de le prescrire.



RÉSUMÉ DES RENSEIGNEMENTS POSOLOGIQUES



CRITÈRES DE SÉLECTION DES PATIENTS

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Ostéoporose postménopausique

PROLIA^{MC} (denosumab) est indiqué dans le traitement des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose qui sont à risque élevé de fractures, ce dernier étant défini par des antécédents de fractures ostéoporotiques ou la présence de multiples facteurs de risque de fractures, ou chez qui d'autres traitements contre l'ostéoporose ont échoué ou n'ont pas été tolérés. Chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose, PROLIA réduit l'incidence des fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche.

CONTRE-INDICATIONS

PROLIA est contre-indiqué chez les patientes qui présentent une hypocalcémie ou une hypersensibilité au médicament ou à tout autre composant du produit.

Populations particulières

Femmes enceintes

Aucune étude n'a été réalisée chez les femmes enceintes.

PROLIA est indiqué uniquement chez les femmes ménopausées et n'est pas recommandé chez les femmes qui pourraient tomber enceintes.

Femmes qui allaitent

L'utilisation de PROLIA n'est pas recommandée chez les femmes qui allaitent. On ignore si PROLIA est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Étant donné que PROLIA peut entraîner des effets indésirables chez les bébés nourris au sein, il faut soit cesser l'allaitement soit cesser de prendre le médicament.

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité de PROLIA chez l'enfant n'ont pas été étudiées.

PROLIA n'est pas recommandé chez l'enfant.

Gériatrie (> 65 ans)

Dans l'essai clinique portant sur l'ostéoporose postménopausique, 94,7 % des patientes ayant reçu PROLIA avaient 65 ans ou plus et 31,6 % avaient 75 ans ou plus. Aucune différence globale n'a été observée entre les patientes de 65 ans ou plus et celles de 75 ans ou plus sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité, et les autres expériences cliniques rapportées n'ont pas signalé de différence dans les réponses entre les patientes jeunes et âgées; toutefois, on ne peut exclure une sensibilité plus élevée chez certaines personnes plus âgées.

Insuffisance rénale

Dans une étude comportant 55 patients présentant divers degrés de fonction rénale, dont des patients sous dialyse, le degré d'insuffisance rénale n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du denosumab; par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire en présence d'insuffisance rénale.

Au cours des études cliniques, les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) ou soumis à une dialyse étaient plus à risque d'hypocalcémie. Un apport adéquat en calcium et en vitamine D est important chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale sévère ou sous dialyse.

Insuffisance hépatique

L'innocuité et l'efficacité de PROLIA n'ont pas été étudiées chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.



RENSEIGNEMENTS RELATIFS À L'INNOCUITÉ

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Un apport adéquat de calcium et de vitamine D est important chez toutes les patientes.

Endocrinien/métabolisme

Hypocalcémie

Il faut corriger l'hypocalcémie par un apport adéquat de calcium et de vitamine D avant l'instauration du traitement par PROLIA. Chez les patientes prédisposées à l'hypocalcémie, une surveillance clinique de la concentration de calcium est recommandée. On doit conseiller aux patientes de signaler à leur médecin tout symptôme d'hypocalcémie, tel qu'une paresthésie ou des spasmes musculaires.

Infections

Au cours d'un essai clinique mené chez des femmes atteintes d'ostéoporose postménopausique, des infections graves ayant entraîné une hospitalisation ont été rapportées plus fréquemment dans le groupe traité par PROLIA (4,1 %) que dans le groupe recevant le placebo (3,4 %). Des infections cutanées ayant entraîné une hospitalisation ont été signalées plus fréquemment dans le groupe traité par PROLIA (0,4 %) que dans le groupe recevant le placebo (< 0,1 %).

La fréquence des infections opportunistes était équivalente dans les groupes sous PROLIA et sous placebo, et la fréquence globale des infections cutanées a été semblable dans les groupes recevant PROLIA (1,5 %) ou un placebo (1,2 %). On doit recommander aux patientes de consulter rapidement un médecin si elles voient apparaître des signes ou des symptômes d'infection sévère, entre autres de cellulite et d'érysipèle.

Événements dermatologiques

Au cours d'un essai clinique mené auprès de femmes atteintes d'ostéoporose postménopausique, des événements indésirables touchant l'épiderme et le derme tels que dermatite, eczéma et éruptions cutanées sont survenus à une fréquence significativement plus élevée dans le groupe traité par PROLIA (10,8 %) que dans le groupe recevant le placebo (8,2 %). La plupart de ces événements n'étaient pas spécifiques du point d'injection. Envisager l'arrêt du traitement par PROLIA si des symptômes sévères se manifestent.

Ostéonécrose de la mâchoire

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été signalés chez les patients traités par le denosumab ou des bisphosphonates. Dans la plupart des cas, il s'agissait de patients cancéreux; toutefois, quelques cas ont été signalés chez des patients atteints d'ostéoporose. Il convient d'envisager un examen dentaire et l'exécution des interventions dentaires préventives qui s'imposent avant le traitement par PROLIA chez les patientes présentant des facteurs de risque d'ostéonécrose de la mâchoire. S'il survient une ostéonécrose de la mâchoire au cours du traitement par PROLIA, le médecin doit se fier à son jugement clinique pour orienter le plan de traitement en fonction de l'évaluation des bienfaits et des risques chez chaque patiente.

Inhibition du renouvellement osseux

Au cours des essais cliniques menés chez des femmes atteintes d'ostéoporose postménopausique, le traitement par PROLIA a entraîné une inhibition importante du renouvellement osseux. Surveiller l'apparition d'ostéonécrose de la mâchoire, de fractures atypiques et de retards de consolidation chez les patientes.

EFFETS INDÉSIRABLES

Dans le cadre d'une étude clinique d'une durée de trois ans menée auprès de 7 808 femmes ménopausées, les effets indésirables les plus fréquents observés globalement chez les patientes recevant PROLIA c. aux patientes recevant le placebo ont été la dorsalgie (34,7 % c. à 34,6 %), l'arthralgie (20,2 % c. à 20,2 %) et l'hypertension (15,8 % c. à 16,4 %). Les effets indésirables les plus fréquents, c.-à-d. observés chez > 5 % des patientes sous PROLIA et plus fréquemment que chez les patientes recevant le placebo, ont été la dorsalgie (34,7 % c. à 34,6 %), la douleur aux extrémités (11,7 % c. à 11,1 %), l'hypercholestérolémie (7,2 % c. à 6,1 %), la douleur musculosquelettique (7,6 % c. à 7,5 %) et la cystite (5,9 % c. à 5,8 %). Des effets indésirables graves ont été signalés chez 1 976 patientes. Les effets indésirables graves les plus fréquemment observés chez les patientes recevant PROLIA c. aux patientes recevant le placebo ont été l'arthrose (1,6 % c. à 2,0 %), la fibrillation auriculaire (0,9 % c. à 0,9 %) et la pneumonie (0,9 % c. à 0,9 %). Des décès sont survenus à une fréquence de 1,8 % c. à 2,3 %. Des effets indésirables entraînant l'abandon du traitement sont survenus chez 192 (4,9 %) femmes dans le groupe sous PROLIA et 202 (5,2 %) femmes dans le groupe sous placebo.

Pour signaler un effet indésirable, composer le 1-866-234-2345.



POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

PROLIA est conçu pour être utilisé sous les conseils et la supervision de médecins qui se sont complètement familiarisés avec le profil d'efficacité et d'innocuité de PROLIA. Après une formation initiale sur la technique d'injection sous-cutanée, les patientes atteintes d'ostéoporose postménopausique peuvent s'injecter elles-mêmes

PROLIA si un médecin estime que cette mesure est appropriée et lorsqu'un suivi médical est assuré au besoin.

Les patientes doivent recevoir des suppléments adéquats de calcium et de vitamine D aux doses recommandées.

Posologie recommandée

La dose recommandée de PROLIA (denosumab) est une injection SC de 60 mg, une fois tous les 6 mois.

Administration

PROLIA doit être administré par une personne ayant reçu une formation adéquate en techniques d'injection. Ne pas utiliser si la solution est trouble.

Administrer PROLIA par injection SC dans le haut du bras, le haut de la cuisse ou l'abdomen.



RÉFÉRENCES DES ÉTUDES

1. Monographie de produit de Prolia. Amgen Canada Inc., 6 août 2010.
2. Cummings SR, *et al.* Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *NEJM* 2009;361:756-65.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES SUR LE PRODUIT

Effets indésirables

Hypocalcémie

Chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose de l'étude 1, des baisses des concentrations sériques de calcium à des valeurs inférieures à la plage de valeurs normales ont été rapportées chez 15 (0,4 %) femmes du groupe sous placebo et 63 (1,6 %) femmes du groupe sous PROLIA. Des baisses des concentrations sériques de calcium à moins de 7,5 mg/dL (< 1,88 mmol/L) ont été rapportées chez 2 (< 0,1 %) femmes du groupe recevant le placebo et 1 (< 0,1 %) femme du groupe traité par PROLIA. Dans les études cliniques, les sujets souffrant d'un dysfonctionnement rénal étaient plus susceptibles de présenter de plus fortes réductions de la calcémie que les sujets ayant une fonction rénale normale. Dans une étude menée auprès de 55 patients présentant divers degrés de fonction rénale et ne recevant pas de suppléments de calcium et de vitamine D, une hypocalcémie symptomatique ou un taux sérique de calcium inférieur à 7,5 mg/dL a été observé chez 5 sujets; ce groupe ne comprenait aucun sujet du groupe dont la fonction rénale était normale, mais comprenait 10 % (1 sur 10) des sujets du groupe dont la clairance de la créatinine se situait entre 50 et 80 mL/min, 29 % (2 sur 7) des sujets du groupe dont la clairance de la créatinine était inférieure à 30 mL/min et 29 % (2 sur 7) des sujets du groupe sous hémodialyse.

Infections

Le ligand du récepteur activateur du facteur nucléaire kappa B (RANKL) est exprimé sur les lymphocytes T et B activés et dans les ganglions lymphatiques. Par conséquent, un inhibiteur du RANKL tel que PROLIA peut accroître le risque d'infection. Dans l'étude clinique menée auprès de 7 808 femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose, la fréquence des infections entraînant la mort a été de 6 (0,2 %) dans le groupe sous placebo et le groupe traité par PROLIA. La fréquence des infections graves non mortelles a été de 3,3 % (n = 128) dans le groupe sous placebo et de 4,0 % (n = 154) dans le groupe sous PROLIA. Des hospitalisations dues à des infections graves de l'abdomen (28 [0,7 %] sous placebo contre 36 [0,9 %] sous PROLIA), des voies urinaires (20 [0,5 %] sous placebo contre 29 [0,7 %] sous PROLIA) et des oreilles (0 [0,0 %] sous placebo contre 5 [0,1 %] sous PROLIA) ont été rapportées. Une endocardite a été signalée chez 0 (0,0 %) patiente sous placebo et chez 3 (0,1 %) patientes recevant PROLIA.

Au total, des infections cutanées menant à une hospitalisation ont été rapportées plus fréquemment chez les patientes traitées par PROLIA (2 [$<$ 0,1 %] sous placebo contre 15 [0,4 %] sous PROLIA) parmi les femmes atteintes d'ostéoporose ménopausée de l'étude 1. Ces événements consistaient principalement en cas d'érysipèle (0 [0 %] sous placebo et 7 [0,2 %] sous PROLIA) et de cellulite (1 [$<$ 0,1 %] sous placebo et 6 [0,2 %] sous PROLIA) (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

La fréquence globale des infections était comparable dans les groupes recevant PROLIA et le placebo (2 055 [52,9 %] sous PROLIA, 2 108 [54,4 %] sous placebo). La fréquence de catégories spécifiques d'infections était la suivante : infections urinaires (245 [6,3 %] sous PROLIA, 253 [6,5 %] sous placebo), infections des voies respiratoires supérieures (190 [4,9 %] sous PROLIA, 167 [4,3 %] sous placebo), otites (43 [1,1 %] sous PROLIA, 21 [0,5 %] sous placebo) et diverticulite (28 [0,7 %] sous PROLIA, 22 [0,6 %] sous placebo).

Il n'y avait pas de disparité dans les rapports d'infections opportunistes (4 [0,1 %] sous PROLIA, 3 [0,1 %] sous placebo).

Événements dermatologiques

Un nombre significativement plus élevé de patientes traitées par PROLIA ont présenté des événements indésirables touchant l'épiderme et le derme (tels que dermatite, eczéma, éruptions cutanées), ces événements ayant été rapportés par 8,2 % (n = 316) des sujets sous placebo et 10,8 % (n = 421) des sujets recevant PROLIA ($p < 0,0001$). La plupart de ces événements n'étaient pas spécifiques du point d'injection.

Ostéonécrose de la mâchoire

De rares cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été signalés chez des patients traités par PROLIA dans le cadre du programme d'essais cliniques sur l'ostéoporose menés en mode ouvert.

Troubles cardiovasculaires

La fréquence des événements indésirables cardiovasculaires graves positivement établis était de 186 (4,8 %) cas sous PROLIA et de 178 (4,6 %) cas sous placebo, le rapport des risques instantanés (intervalle de confiance à 95 %) étant de 1,02 (0,83, 1,25). Les événements cardiovasculaires positivement établis ont été classés comme suit : décès de cause cardiovasculaire, syndrome coronarien aigu, accident vasculaire cérébral /accident ischémique transitoire, insuffisance cardiaque congestive, autres événements vasculaires et arythmie. La fréquence des événements pour chacune de ces sous-catégories a été la suivante : 23 (0,6 %) décès de cause cardiovasculaire sous PROLIA et 31 (0,8 %) sous placebo, 47 (1,2 %) cas de syndrome coronarien aigu sous PROLIA et 39 (1,0 %) sous placebo, 56 (1,4 %) accidents vasculaires cérébraux/accidents ischémiques transitoires sous PROLIA et 54 (1,4 %) sous placebo, 27 (0,7 %) cas d'insuffisance cardiaque congestive sous PROLIA et 22 (0,6 %) sous placebo, 31 (0,8 %) autres événements vasculaires sous PROLIA et 30 (0,8 %) sous placebo, et 52 (1,3 %) cas d'arythmie sous PROLIA et 45 (1,2 %) sous placebo.

Consolidation des fractures

Des retards de consolidation des fractures non vertébrales ont été signalés chez 2 sujets sur 303 (0,7 %) dans le groupe PROLIA (3 fractures non vertébrales sur 386 [0,8 %]) et chez 2 sujets sur 364 (0,5 %) dans le groupe placebo (2 fractures non vertébrales sur 465 [0,4 %]). De plus, une non-union des fractures non vertébrales a été signalée chez 0 sujet sur 303 (0 %) dans le groupe PROLIA (0 fracture non vertébrale sur 386 [0 %]) et chez 1 sujet sur 364 (0,3 %) dans le groupe placebo (1 fracture non vertébrale sur 465 [0,2 %]). Quant aux fractures survenues presque au terme de l'étude, le suivi additionnel effectué après la fin de l'étude a permis de constater un retard de consolidation des fractures chez 2 autres sujets du groupe placebo mais chez aucun sujet du groupe PROLIA. Chez les sujets présentant une fracture du radius distal, 1 sujet sur 104 (1,0 %) du groupe PROLIA (1 fracture du radius distal sur 106 [0,9 %]) et 0 sujet sur 116 (0 %) du groupe placebo (0 fracture du radius distal sur 118 [0 %]) ont accusé un retard de consolidation.

Affections malignes

La fréquence globale des nouvelles affections malignes a été de 188 (4,8 %) dans le groupe sous PROLIA et de 166 (4,3 %) dans le groupe sous placebo. Les affections malignes les plus fréquentes ($\geq 0,2$ %) comprenaient le cancer du sein (28 [0,7 %] sous PROLIA, 26 [0,7 %] sous placebo), le cancer du côlon (11 [0,3 %] sous PROLIA, 8 [0,2 %] sous placebo), la tumeur maligne du poumon (9 [0,2 %] sous PROLIA, 9 [0,2 %] sous placebo), le cancer de l'estomac (7 [0,2 %] sous PROLIA, 3 [0,1 %] sous placebo), le carcinome du pancréas (7 [0,2 %] sous PROLIA, 3 [0,1 %] sous placebo), le carcinome spino-cellulaire cutané (6 [0,2 %] sous PROLIA, 8 [0,2 %] sous placebo) et le cancer du sein récidivant (6 [0,2 %] sous PROLIA, 2 [0,1 %] sous placebo). Les autres affections malignes rapportées comprennent : le cancer de la thyroïde (2 [0,1 %] sous PROLIA, 0 [0 %] sous placebo), le carcinome gastrique (1 [$<$ 0,1 %] sous PROLIA, 0 [0 %] sous placebo), le cancer de l'utérus (3 [0,1 %] sous PROLIA, 1 [$<$ 0,1 %] sous placebo), le cancer métastatique de l'ovaire (2 [0,1 %] sous PROLIA, 0 [0 %] sous placebo), le cancer de la vulve (2 [0,1 %] sous PROLIA, 0 [0 %] sous placebo) et le lentigo malin de stade non précisé (3 [0,1 %] sous PROLIA, 0 [0 %] sous placebo). Un lien de causalité avec l'exposition au médicament n'a pas été établi.

Réactions d'hypersensibilité

La fréquence des réactions indésirables au médicament potentiellement associées à une hypersensibilité a été de 1,3 % (50) dans le groupe traité par PROLIA et de 1,3 % (50) dans le groupe recevant le placebo. Parmi les événements indésirables potentiellement associés à une hypersensibilité, le plus fréquent était l'urticaire (27 [0,7 %] sous PROLIA, 27 [0,7 %] sous placebo).

Pancréatite

Une pancréatite a été rapportée chez 4 patientes (0,1 %) dans le groupe sous placebo et 8 patientes (0,2 %) dans le groupe sous PROLIA. Il s'agissait de cas graves chez une patiente du groupe sous placebo et chez les 8 patientes du groupe sous PROLIA, dont 2 décès dans le groupe traité par PROLIA. Plusieurs patientes avaient des antécédents de pancréatite ou présentaient un événement confusional (p. ex., calculs biliaires). L'intervalle entre l'administration du produit et la survenue de l'événement était variable.

Anomalies des constantes biologiques

Les anomalies des constantes biologiques les plus fréquentes étaient des variations du taux sérique de calcium accompagnées de changements physiologiques compensatoires du phosphore sérique. La variation médiane en pourcentage du taux sérique de calcium après 1 mois par rapport à la valeur initiale (écart interquartile) était de -2,1 % (-5,2 % à 1,0 %) sous PROLIA et de 1,0 % (-2,0 % à 3,2 %) sous placebo. La variation médiane en pourcentage du taux sérique de phosphore après 1 mois par rapport à la valeur initiale (écart interquartile) était de -8,3 % (-15,8 % à 0 %) sous PROLIA et de 0 % (-5,6 % à 8,3 %) sous placebo. Le taux de phosphatase alcaline était également réduit au 6^e mois, ce qui reflète la réduction de l'activité ostéoclastique dans l'os, cette réduction étant de 25 % par rapport à la valeur initiale chez les sujets traités par PROLIA comparativement à 3 à 8 % chez les sujets recevant le placebo.

Les taux sériques de phosphore se situaient entre 2,0 et 2,5 mg/dL chez 2,0 % (n = 82) des patients du groupe sous placebo et 7,0 % (n = 263) des patients du groupe sous denosumab. Une baisse de la numération plaquettaire à une valeur située entre 50 000/mm³ et 75 000/mm³ a été rapportée à une fréquence de 0,2 % (n = 7) dans le groupe sous placebo et de 0,4 % (n = 14) dans le groupe sous denosumab, et une baisse de la numération plaquettaire à une valeur inférieure à 25 000/mm³ a été rapportée à une fréquence inférieure à 0,1 % (n = 2) dans le groupe sous placebo et de 0,1 % (n = 4) dans le groupe sous denosumab. Une augmentation des taux d'aspartate aminotransférase (AST) à une valeur située entre 1,0 et 2,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) a été rapportée à une fréquence de 5,0 % (n = 206) dans le groupe sous placebo et de 7,0 % (n = 264) dans le groupe sous denosumab; de même, une augmentation des taux d'alanine aminotransférase (ALT) à une valeur située entre 2,5 et 5,0 fois la LSN a été rapportée à une fréquence de 0,5 % (n = 21) dans le groupe sous placebo et de 1,0 % (n = 37) dans le groupe sous denosumab. Enfin, une hausse du taux de bilirubine totale à une valeur située entre 3,0 et 10,0 fois la LSN a été rapportée à une fréquence de 0,0 % (n = 0) dans le groupe sous placebo et de 0,1 % (n = 5) dans le groupe sous denosumab.

Pour obtenir une liste complète des effets indésirables observés au cours de l'étude portant sur l'administration de PROLIA chez les femmes ménopausées, veuillez consulter la monographie du produit ou le site Web : www.prolia.ca.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Il n'existe aucune donnée sur le surdosage de PROLIA.

La monographie de produit est fournie sur demande. Veuillez téléphoner au numéro suivant : 1-877-776-1002.

Amgen Canada Inc., 6775 Financial Drive, bureau 100, Mississauga, Ontario L5N 0A4

AMGEN
AMGEN Canada Inc.
Mississauga, Canada



prolia
denosumab



Résumé des renseignements posologiques



Critères de sélection des patients

Classe thérapeutique : antidépresseur

Mode d'action : inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)

Indications et utilisation clinique

Adultes : PRISTIQ^{MD}, comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée, est indiqué dans : le traitement symptomatique du trouble dépressif majeur. L'efficacité à court terme de PRISTIQ, comprimés de succinate de desvenlafaxine à libération prolongée, a été démontrée par des essais contrôlés par placebo d'une durée allant jusqu'à 8 semaines.

Enfants (moins de 18 ans) : PRISTIQ n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans. Son innocuité et son efficacité dans cette population n'ont pas été établies (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, ASSOCIATION POSSIBLE AVEC DES CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIONNELS, DONT L'AUTOMUTILATION).

CONTRE-INDICATIONS

- La desvenlafaxine ne doit pas être prise par des patients qui prennent un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO), y compris le linéazolate, un antibiotique, et le bleu de méthylène, une teinture employée lors de certaines interventions chirurgicales, ou qui en ont pris un au cours des 14 derniers jours, car il existe un risque d'interaction médicamenteuse grave, parfois mortelle, entre les IMAO et les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou d'autres médicaments sérotoninergiques. Ces interactions se sont manifestées par les symptômes suivants : tremblements, myotonie, diaphorèse, nausées, vomissements, bouffées de chaleur, étourdissements, hyperthermie aux caractéristiques évoquant le syndrome malin des neuroleptiques, crises convulsives, rigidité, instabilité neurovégétative accompagnée parfois de fluctuations rapides des signes vitaux, et changements d'état mental incluant une agitation extrême évoluant vers le délire et le coma. En raison de la demi-vie du succinate de desvenlafaxine, il faut attendre au moins 7 jours après l'arrêt de ce dernier avant de commencer un traitement par un IMAO.
- Hypersensibilité au succinate de desvenlafaxine à libération prolongée, au chlorhydrate de venlafaxine ou à l'un des excipients de la préparation. Pour la liste complète, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

POPULATIONS PARTICULIÈRES

Femmes enceintes : L'innocuité de la desvenlafaxine durant la grossesse n'a pas été prouvée. On a obtenu très peu de données concernant l'exposition à PRISTIQ pendant la grossesse au cours des essais cliniques. Le traitement n'a pas fait l'objet d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes. La desvenlafaxine ne devrait donc être utilisée durant la grossesse que si les bienfaits potentiels justifient les risques. Si le succinate de desvenlafaxine est utilisé jusqu'à la naissance ou peu avant la naissance, il faut envisager des effets liés à l'arrêt du traitement chez le nouveau-né.

Des rapports de post-commercialisation indiquent que certains nouveau-nés exposés à un IRSN, à un ISRS ou à un autre antidépresseur récent à la fin du troisième trimestre du développement fœtal ont présenté des complications ayant entraîné une hospitalisation prolongée ainsi que le recours à une aide respiratoire et à une alimentation par sonde. Ces complications peuvent survenir tout de suite après l'accouchement. Les données cliniques font état des réactions suivantes : détresse respiratoire, cyanose, apnée, crises convulsives, instabilité de la température corporelle, problèmes d'alimentation, vomissements, hypoglycémie, hypotonie, hypertonie, exagération des réflexes tendineux, tremblements, énervement, irritabilité et pleurs constants. Ces manifestations résulteraient soit d'effets toxiques directs de l'administration d'un IRSN, d'un ISRS ou d'un autre antidépresseur récent, soit d'un syndrome lié à l'arrêt du médicament. Il est à noter que, dans certains cas, l'ensemble des manifestations s'apparentait au syndrome sérotoninergique (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Avant d'administrer PRISTIQ à une femme enceinte à son troisième trimestre de grossesse, le médecin devrait donc bien évaluer les risques et les avantages du traitement.

On devrait demander aux patientes d'aviser leur médecin si elles deviennent enceintes ou ont l'intention de le devenir au cours du traitement.

Travail et accouchement : On ignore l'effet de la desvenlafaxine sur le travail et l'accouchement chez la femme. PRISTIQ ne devrait donc être utilisé durant le travail et l'accouchement que si les bienfaits potentiels justifient les risques.

Femmes qui allaitent : La desvenlafaxine (O-desméthylvenlafaxine) passe dans le lait humain. Étant donné le risque d'effets indésirables graves chez l'enfant allaité, on doit choisir entre l'allaitement ou un traitement par PRISTIQ en fonction de l'importance du traitement pour la mère. PRISTIQ ne devrait donc être administré aux femmes qui allaitent que si les bienfaits potentiels justifient les risques.

Enfants : L'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans.

Personnes âgées (65 ans ou plus) : Sur les 3 292 sujets des essais cliniques ayant porté sur PRISTIQ, 5 % avaient 65 ans ou plus. Aucune différence globale d'innocuité ou d'efficacité n'a été décelée entre ces sujets et les sujets plus jeunes. Par contre, au cours des études contrôlées par placebo de courte durée, l'incidence d'hypotension orthostatique systolique était plus élevée chez les patients de 65 ans ou plus que chez l'ensemble des adultes traités par la desvenlafaxine. On doit tenir compte d'une diminution possible de la clairance rénale de la desvenlafaxine chez les patients âgés au moment de déterminer leur dose (voir Considérations posologiques, Personnes âgées ainsi que MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Personnes âgées). Une plus grande sensibilité de certaines personnes âgées ne peut pas être exclue.



Renseignements relatifs à l'innocuité

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

ASSOCIATION POSSIBLE AVEC DES CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIONNELS, DONT L'AUTOMUTILATION

Enfants : données d'essais cliniques contrôlés par placebo

Des analyses récentes des bases de données sur l'innocuité recueillies dans le cadre d'essais cliniques contrôlés par placebo portant sur des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et d'autres antidépresseurs récents semblent indiquer que l'administration de ces médicaments à des patients de moins de 18 ans pourrait être associée à des changements comportementaux et émotionnels, y compris un risque accru d'idées et de comportements suicidaires, par comparaison avec un placebo.

Les petits dénominateurs des données d'essais cliniques, de même que la variabilité des taux liés au placebo, ne permettent pas de tirer des conclusions fiables sur les profils d'innocuité relative des médicaments appartenant à cette classe.

Adultes et enfants : données additionnelles

Des rapports d'essais cliniques et de post-commercialisation ont décrit la survenue de manifestations indésirables sévères de type agitation, accompagnées d'automutilation ou de mal à autrui chez des enfants et des adultes recevant des ISRS ou d'autres antidépresseurs récents. L'acathisie, l'agitation, la desinhibition, la labilité émotionnelle, l'hostilité, l'agressivité et la dépersonnalisation sont des manifestations de type agitation. Dans certains cas, ces manifestations sont apparues plusieurs semaines après le début du traitement.

Peu importe l'âge du patient, on recommande un suivi clinique rigoureux des idées suicidaires et des autres indices de comportements suicidaires possibles, y compris la surveillance des changements émotionnels et comportementaux de type agitation, surtout au début du traitement ou à l'occasion d'un changement de dose ou de schéma posologique.

Les patients qui prennent PRISTIQ NE DOIVENT PAS cesser brusquement le traitement en raison du risque d'apparition de symptômes liés à l'arrêt du traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Symptômes liés à l'arrêt du traitement). Une fois prise la décision médicale de cesser l'utilisation d'un ISRS ou d'un autre antidépresseur récent, on recommande de réduire graduellement la dose au lieu d'arrêter soudainement le traitement (voir Posologie et administration).

Administration concomitante de PRISTIQ avec la venlafaxine

Comme la desvenlafaxine est le principal métabolite actif de la venlafaxine, l'administration concomitante de PRISTIQ avec un produit contenant de la venlafaxine n'est pas recommandée, car leur association occasionnerait une exposition additive à la desvenlafaxine.

Surveillance et analyses de laboratoire

Bilan lipidique : Des élévations du cholestérol total, du cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL) et des triglycérides ont été observées chez certains sujets recevant le succinate de desvenlafaxine dans le cadre d'essais cliniques de précommercialisation contrôlés par placebo, surtout aux fortes doses. Le dosage des lipides sériques est à envisager durant le traitement.

Fréquence cardiaque et tension artérielle : Des augmentations de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle ont été observées chez certains sujets lors d'essais cliniques, particulièrement aux doses élevées. Il est recommandé de mesurer la tension artérielle avant de commencer le traitement et régulièrement pendant le traitement par le succinate de desvenlafaxine (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Modifications des signes vitaux).

Automutilation : Peu importe l'âge du patient, on recommande un suivi clinique rigoureux des idées suicidaires et des autres indices de comportements suicidaires possibles. Il convient d'encourager les patients, leurs familles et leurs aidants à rechercher l'apparition d'anxiété, d'agitation, d'attaques de panique, d'insomnie, d'irritabilité, d'hostilité, d'agressivité, d'impulsivité, d'acathisie (nervosité psychomotrice), d'hypomanie, de manie, d'aggravation de dépression, d'idées suicidaires ou de tout autre changement inhabituel de comportement, surtout au début du traitement ou à l'occasion d'un changement de dose ou de schéma posologique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, ASSOCIATION POSSIBLE AVEC DES CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIONNELS, DONT L'AUTOMUTILATION).

Santé mentale

Manie ou hypomanie : Une manie ou une hypomanie est apparue chez une petite proportion de patients atteints de troubles de l'humeur qui prenaient des antidépresseurs, y compris le succinate de desvenlafaxine. Dans des essais de phase 2 et 3, la manie est survenue chez environ 0,1 % des patients traités par PRISTIQ. L'activation d'une manie ou d'une hypomanie a également été signalée chez un faible pourcentage des patients atteints d'un trouble affectif majeur et traités avec d'autres antidépresseurs déjà commercialisés. Comme tous les autres antidépresseurs, PRISTIQ devrait être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents personnels ou familiaux de manie ou d'hypomanie.

Système nerveux

Crises convulsives : Des cas de crises convulsives ont été signalés lors d'essais de précommercialisation concernant PRISTIQ. Le succinate de desvenlafaxine doit être prescrit avec prudence en présence de trouble convulsif. La desvenlafaxine n'a pas été évaluée systématiquement chez des patients atteints de ce trouble.

Réactions évoquant le syndrome sérotoninergique ou le syndrome malin des neuroleptiques : Comme tel est le cas avec les autres agents sérotoninergiques, des réactions évoquant le syndrome sérotoninergique ou le syndrome malin des neuroleptiques, deux syndromes susceptibles de menacer la vie, ont été signalées lors du traitement par des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline et des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, y compris PRISTIQ, en particulier s'ils sont administrés avec d'autres agents qui peuvent influencer les systèmes de neurotransmission sérotoninergique (notamment les triptans, les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine, la sibutramine, les IMAO [y compris le linéazolate, un antibiotique, et le bleu de méthylène], le millepertuis [*Hypericum perforatum*] et le lithium) ou des médicaments qui perturbent le métabolisme de la sérotonine, ou encore des antipsychotiques ou d'autres antagonistes de la dopamine. Le syndrome sérotoninergique peut se manifester par les symptômes suivants : changements de l'état mental (p. ex. agitation, hallucinations et coma), instabilité neurovégétative (p. ex. tachycardie, tension artérielle instable et hyperthermie), anomalies neuromusculaires (p. ex. exagération des réflexes tendineux et incoordination) et symptômes gastro-intestinaux (p. ex. nausées, vomissements et diarrhée). Dans sa forme la plus grave, le syndrome sérotoninergique peut ressembler au syndrome malin des neuroleptiques, caractérisé par les symptômes suivants : hyperthermie, rigidité musculaire, instabilité neurovégétative accompagnée parfois de fluctuations rapides des signes vitaux et changements de l'état mental.



Si le tableau clinique justifie l'administration de desvenlafaxine avec un autre agent susceptible d'influencer le système sérotoninergique ou dopaminergique (tel qu'un ISRS, un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN] ou un agoniste du récepteur de la 5-hydroxytryptamine [triptan]), il est conseillé de suivre le patient de près, surtout au début du traitement et quand la dose est augmentée. L'administration concomitante de desvenlafaxine et d'un précurseur de la sérotonine (tel qu'un supplément de tryptophane) n'est pas recommandée (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Syndrome sérotoninergique**).

On doit immédiatement mettre fin au traitement concomitant par PRISTIQ et tout autre agent sérotoninergique ou antidopaminergique, y compris des antipsychotiques, dans l'éventualité où surviennent les manifestations décrites ci-dessus, et on doit instaurer un traitement symptomatique de soutien.

Yeux

Glaucome à angle étroit : Une mydriase est survenue en association avec la desvenlafaxine; il faut donc surveiller les patients dont la pression intraoculaire est élevée ou qui risquent de présenter un glaucome à angle étroit (glaucome à angle fermé) aigu (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Appareil digestif

Possibilité d'une occlusion gastro-intestinale : Étant donné que le comprimé PRISTIQ ne change pas nettement de forme dans le tractus gastro-intestinal, PRISTIQ ne doit pas être administré à des patients dont le tractus gastro-intestinal présente un rétrécissement (pathologique ou iatrogène, lié par exemple à une maladie inflammatoire de l'intestin grêle, à un syndrome de l'intestin court dû à des adhérences ou à une diminution du temps de transit, ou à des antécédents de péritonite, de fibrose kystique, de pseudo-obstruction intestinale chronique ou de diverticule de Meckel). De rares rapports ont fait état de symptômes d'occlusion survenus après l'ingestion d'autres médicaments en préparations non déformables à libération contrôlée par des patients ayant des sténoses connues, et de très rares rapports ont signalé l'apparition de symptômes d'occlusion après la prise de telles préparations par des patients sans sténose gastro-intestinale connue. En raison de la libération contrôlée du médicament, les comprimés PRISTIQ ne conviennent qu'aux patients qui peuvent les avaler tout entiers (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique**).

EFFETS INDÉSIRABLES

L'innocuité de PRISTIQ dans le traitement du trouble dépressif majeur a été évaluée auprès de 3 292 patients exposés à ou moins une dose du médicament.

Les effets indésirables qui ont été observés le plus souvent (incidence de 5 % ou plus avec les doses réunies de 50 à 400 mg de succinate de desvenlafaxine à libération prolongée et incidence pas plus élevée avec le placebo) chez les patients atteints de trouble dépressif majeur recevant le succinate de desvenlafaxine à libération prolongée dans le cadre des essais contrôlés par placebo, de courte durée sont les nausées, les céphalées, la sécheresse de la bouche, l'hyperhidrose, les étourdissements, l'insomnie, la constipation, la diminution de l'appétit, la somnolence, la fatigue, les tremblements, les vomissements et, chez les hommes, le dysfonctionnement érectile et le retard d'éjaculation.

Effets indésirables qui ont justifié l'arrêt du traitement lors des essais cliniques sur le trouble dépressif majeur

Dans le cadre d'essais de précommercialisation de 8 semaines contrôlés par placebo sur le trouble dépressif majeur, 12 % des 1 834 patients qui ont reçu PRISTIQ (50 à 400 mg/jour) ont abandonné le traitement à cause d'une manifestation indésirable, comparativement à 3 % des 1 116 patients sous placebo.

À la dose recommandée de 50 mg, le taux d'abandon pour manifestation indésirable était similaire pour PRISTIQ (4,1 %) et le placebo (3,8 %), et seulement 1 % des patients ont cessé le traitement à cause de nausées. Les effets indésirables qui ont mené le plus souvent à l'arrêt du traitement (c'est-à-dire chez au moins 2 % des sujets recevant PRISTIQ et pas plus souvent chez ceux sous placebo) dans les essais de courte durée (maximum de 8 semaines) sont les nausées (4 %), les étourdissements, les céphalées et les vomissements (2 % chacun).

Pour signaler un effet indésirable :

Pfizer Canada inc.
Téléphone : 1-800-463-6001
Télécopieur : 1-866-463-6001

INTERACTIONS MÉDICAMENT-MÉDICAMENT

Inhibiteurs de la monoamine oxydase : La prise d'un IMAO est une contre-indication du succinate de desvenlafaxine. Le succinate de desvenlafaxine ne doit pas être administré en association avec un IMAO ou moins de 14 jours après l'arrêt d'un tel traitement. En raison de la demi-vie du succinate de desvenlafaxine, il faut attendre au moins 7 jours après l'arrêt du succinate de desvenlafaxine avant de commencer un traitement par un IMAO (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Syndrome sérotoninergique : Comme tel est le cas avec les autres agents sérotoninergiques, un syndrome sérotoninergique, maladie susceptible de menacer la vie, peut apparaître durant un traitement par la desvenlafaxine, en particulier si elle est administrée avec d'autres agents qui peuvent influencer les systèmes de neurotransmission sérotoninergique (y compris les triptans, les ISRS, d'autres IRSN, le lithium, la sibutramine, le tramadol ou le millepertuis [*Hypericum perforatum*]), des médicaments qui perturbent le métabolisme de la sérotonine (tels que les IMAO, y compris le linézolide [antibiotique de la classe des IMAO, non-sélectif et réversible], et le bleu de méthylène; voir **CONTRE-INDICATIONS**) ou des précurseurs de la sérotonine (tels que des suppléments de tryptophane). Le syndrome sérotoninergique peut se manifester par les symptômes suivants : changements de l'état mental, instabilité neurovégétative, anomalies neuromusculaires et symptômes gastro-intestinaux (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Si le tableau clinique justifie l'administration de desvenlafaxine avec un ISRS, un IRSN ou un agoniste du récepteur de la 5-hydroxytryptamine (triptan), il est conseillé de suivre le patient de près, surtout au début du traitement et quand la dose est augmentée. L'administration concomitante de desvenlafaxine et d'un précurseur de la sérotonine (comme les suppléments de tryptophane) n'est pas recommandée.

Médicaments agissant sur le système nerveux central (SNC)

Aucune évaluation systématique n'a été menée sur le risque lié à l'emploi du succinate de desvenlafaxine avec d'autres médicaments agissant sur le SNC. Par conséquent, l'administration de succinate de desvenlafaxine en association avec d'autres médicaments agissant sur le SNC impose la prudence.

Médicaments qui interfèrent avec l'hémostase (p. ex., AINS, aspirine et warfarine)

La libération plaquettaire de sérotonine joue un rôle important dans l'hémostase. Des études épidémiologiques de cohortes ou cas-témoins ont mis en évidence une association entre la prise de psychotropes qui interfèrent avec le recaptage de la sérotonine et la survenue d'une hémorragie digestive haute. Ces études ont aussi démontré que la prise concomitante d'un AINS ou d'aspirine peut potentialiser ce risque d'hémorragie. Des effets anticoagulants différents, y compris plus

de saignement, ont été rapportés quand un ISRS ou un IRSN était administré avec la warfarine. Quand le traitement par PRISTIQ est amorcé ou cessé, il faut suivre de près les patients sous warfarine.

Posologie et administration

Généralités

PRISTIQ n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, ASSOCIATION POSSIBLE AVEC DES CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIONNELS, DONT L'AUTOMUTILATION**).

Posologie recommandée et ajustement posologique

Traitement initial : La dose recommandée de PRISTIQ, comprimés de succinate de desvenlafaxine à libération prolongée, est de 50 mg une fois par jour, avec ou sans nourriture. Lors des essais cliniques, les doses supérieures à 50 mg/jour ne se sont pas révélées plus efficaces. Lors des essais cliniques, les doses de 50 à 400 mg/jour se sont avérées efficaces, mais les doses supérieures à 50 mg/jour n'étaient pas plus avantageuses, et les effets indésirables et les abandons étaient plus fréquents aux fortes doses. Si un médecin juge qu'une dose supérieure à 50 mg/jour est justifiée pour un patient donné, la dose quotidienne ne doit pas dépasser 100 mg. On doit réévaluer périodiquement l'état des patients pour déterminer s'il est nécessaire de poursuivre le traitement.

Il est recommandé de prendre PRISTIQ environ à la même heure chaque jour. Les comprimés PRISTIQ doivent être avalés tout entiers avec un liquide, sans être mâchés, coupés ou écrasés. Le médicament est contenu dans une enveloppe non absorbable, conçue pour le libérer à une vitesse contrôlée. Comme cette enveloppe et des éléments insolubles du noyau sont éliminés dans les selles, les patients ne doivent pas s'inquiéter s'ils remarquent de temps en temps quelque chose qui ressemble à un comprimé dans leurs selles. En raison de la libération contrôlée du médicament, les comprimés PRISTIQ ne conviennent qu'aux patients qui peuvent les avaler tout entiers.

Dose oubliée : Si on oublie une dose, on doit la prendre dès qu'on se rend compte de l'oubli. S'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, on doit laisser tomber celle qui a été oubliée. Les patients doivent être avertis de ne pas doubler la dose pour « compenser » la dose oubliée.

Arrêt du traitement par PRISTIQ : Des symptômes associés à l'arrêt d'un traitement par PRISTIQ, par d'autres IRSN ainsi que par des ISRS ont été signalés (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Symptômes liés à l'arrêt du traitement et EFFETS INDÉSIRABLES, Symptômes liés à l'arrêt du traitement**). À l'arrêt du traitement, il convient de rechercher ces symptômes. Si possible, il est recommandé de réduire graduellement la dose au lieu d'arrêter brusquement le traitement. Si des symptômes intolérables surviennent après une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement, on peut envisager la possibilité de revenir à la dose précédemment prescrite. Le médecin pourra ensuite diminuer de nouveau la dose, mais de façon plus graduelle. Comme la teneur la plus faible de PRISTIQ est de 50 mg, il est recommandé de réduire la dose en passant de 50 mg par jour à 50 mg tous les deux jours avant de mettre fin au traitement.

Remplacement d'autres antidépresseurs par PRISTIQ

Des symptômes liés à l'arrêt du traitement ont été signalés chez des patients qui ont changé leur antidépresseur, dont la venlafaxine, pour PRISTIQ. Il peut être nécessaire de diminuer graduellement la dose de l'antidépresseur initial afin de réduire les symptômes liés à l'arrêt du traitement (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Remplacement d'un IMAO par PRISTIQ ou vice versa

Au moins 14 jours devraient s'écouler entre l'arrêt d'un IMAO et le début d'un traitement par le succinate de desvenlafaxine. De plus, en raison de la demi-vie du succinate de desvenlafaxine, il faut attendre au moins 7 jours après l'arrêt du succinate de desvenlafaxine avant de commencer un traitement par un IMAO.

Considérations posologiques

Insuffisance rénale grave ou terminale : La dose recommandée pour les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine sur 24 heures inférieure à 30 mL/min) ou terminale est de 50 mg tous les deux jours. En raison des variations interindividuelles de la clairance chez ces patients, il peut être souhaitable d'individualiser la dose. Une dose supplémentaire ne devrait pas être administrée aux patients après la dialyse (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance rénale**).

Insuffisance hépatique : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance hépatique**).

Personnes âgées (65 ans ou plus) : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en raison de l'âge uniquement. On doit cependant tenir compte d'une réduction possible de la clairance de PRISTIQ au moment de déterminer la dose à administrer (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Personnes âgées**).

Arrêt du traitement : Si possible, il est recommandé de réduire graduellement la dose au lieu d'arrêter brusquement le traitement. La réduction graduelle doit tenir compte de facteurs individuels tels que la dose et la durée du traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES**).



RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES SUR LE PRODUIT

Effets indésirables observés lors des essais cliniques sur le trouble dépressif majeur

L'innocuité de PRISTIQ a été évaluée chez 3 292 patients atteints de trouble dépressif majeur qui ont participé à des essais de précommercialisation portant sur plusieurs doses, ce qui représente 1 289 années-patients d'exposition. Parmi ces 3 292 patients qui ont reçu ou moins une dose de PRISTIQ, 1 834 ont participé à des essais de 8 semaines contrôlés par placebo dans lesquels la posologie variait de 50 à 400 mg/jour, 1 070 ont utilisé le médicament pendant plus de 6 mois et 274 l'ont utilisé pendant un an.

Effets indésirables survenus à une incidence $\geq 1\%$ chez les sujets sous PRISTIQ lors des essais de courte durée contrôlés par placebo

Les effets indésirables qui suivent (tableau 1) sont survenus chez $\geq 1\%$ des sujets et sont énumérés selon l'appareil ou le système atteint.

Le classement de ces effets indésirables s'est fait selon une terminologie normalisée, basée sur le dictionnaire MedDRA.

Tableau 1 : Fréquence (%) des effets indésirables survenus chez $\geq 1\%$ des sujets de n'importe quel groupe recevant PRISTIQ, lors des études contrôlées par placebo, de courte durée, sur le trouble dépressif majeur

Système, appareil ou organe Terme préféré ^a	Placebo ^b n = 1116	PRISTIQ				
		50 mg ^b n = 317	100 mg ^b n = 424	200 mg ^b n = 307	400 mg ^b n = 317	50-400 mg ^a n = 1834
Troubles cardiaques						
Palpitations	2	1	3	2	3	2
Tachycardie	1	1	<1	1	2	1
Troubles de l'oreille et du labyrinthe						
Acouphène	1	2	1	1	2	1
Troubles oculaires						
Mydiase	<1	2	2	6	6	4
Vision trouble	1	3	4	4	4	4
Troubles gastro-intestinaux						
Nausées	11	22	26	36	41	32
Sécheresse de la bouche	8	11	17	21	25	20
Constipation	4	9	9	10	14	11
Diarrhée	9	11	9	7	5	8
Vomissements	2	3	4	6	9	6
Troubles généraux et réactions au point d'administration						
Fatigue	4	7	7	10	11	8
Frissons	1	1	<1	3	4	2
Énervement	1	1	2	3	3	2
Asthénie	1	1	2	1	1	1
Examens						
Élévation de la tension artérielle	1	1	1	2	2	2
Perte de poids	1	2	1	1	2	1
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Diminution de l'appétit	2	5	8	10	10	9
Troubles des tissus musculosquelettiques et conjonctifs						
Raideur musculosquelettique	1	1	<1	1	1	1
Troubles du système nerveux						
Céphalées	25	20	22	29	25	25
Étourdissements	6	13	10	15	16	13
Somnolence	4	4	9	12	12	9
Tremblements	2	2	3	9	9	6
Paresthésie	1	2	2	1	3	2
Dysgueusie	1	1	1	1	2	2
Trouble d'attention	<1	<1	1	2	1	1
Troubles mentaux						
Insomnie	6	9	12	14	15	12
Anxiété	3	3	5	4	4	4
Rêves anormaux	2	2	3	2	4	3
Anorgasmie	0	<1	2	2	6	2
Baisse de la libido	1	2	3	3	2	2
Anomalie de l'orgasme	<1	1	1	1	2	1
Nervosité	1	<1	1	2	2	1
Troubles rénaux et urinaires						
Retard de la miction	<1	<1	1	2	2	1
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux						
Bâillements	<1	1	1	4	3	3
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés						
Hyperhidrose	4	10	11	18	21	15
Éruption cutanée	1	1	1	2	<1	1
Troubles vasculaires						
Bouffées de chaleur	<1	1	1	2	2	2

a. Selon les données de toutes les études contrôlées par placebo, de courte durée, à dose fixe ou à dose variable.

b. Selon les données des études contrôlées par placebo, de courte durée, à dose fixe seulement.

Les effets indésirables sont classés selon le Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).

Note : < 1 % signifie une incidence inférieure à 0,5 %, mais supérieure à zéro.

EFFETS INDÉSIRABLES LIÉS AU FONCTIONNEMENT SEXUEL

Le tableau 2 montre l'incidence d'effets indésirables liés au fonctionnement sexuel survenus chez au moins 1 % des patients recevant PRISTIQ à la dose de 50 mg pour le traitement du trouble dépressif majeur (essais cliniques de précommercialisation de 8 semaines, contrôlés par placebo, sur l'administration de doses fixes ou de doses variables).

Tableau 2 : Fréquence (%) des effets indésirables liés au fonctionnement sexuel, survenus chez $\geq 1\%$ des hommes ou des femmes de n'importe quel groupe recevant PRISTIQ, durant la période de traitement, lors des études contrôlées par placebo, de courte durée, sur le trouble dépressif majeur

Terme préféré ^a	Placebo ^b	Succinate de desvenlafaxine à libération prolongée				
		50 mg ^c	100 mg ^c	200 mg ^c	400 mg ^c	50-400 mg ^b
Hommes seulement^d						
Dysfonctionnement érectile	1	3	6	8	11	7
Retard d'éjaculation	<1	1	5	7	6	5
Anorgasmie	0	0	3	5	8	4
Baisse de la libido	1	4	5	6	3	4
Trouble d'éjaculation	<1	0	1	2	5	2
Absence d'éjaculation	0	1	0	2	2	1
Anomalie de l'orgasme	0	0	1	2	3	1
Femmes seulement^e						
Anorgasmie	0	1	1	0	3	1
Baisse de la libido	<1	1	2	1	1	1
Anomalie de l'orgasme	<1	1	1	1	1	1

a. Termes du Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).

b. Selon les données de toutes les études contrôlées par placebo, de courte durée, à dose fixe ou à dose variable.

c. Selon les données des études contrôlées par placebo, de courte durée, à dose fixe seulement.

d. Pourcentage basé sur le nombre d'hommes (placebo, n = 403; 50 mg, n = 108; 100 mg, n = 157; 200 mg, n = 131; 400 mg, n = 154; 50-400 mg, n = 723).

e. Pourcentage basé sur le nombre de femmes (placebo, n = 713; 50 mg, n = 209; 100 mg, n = 267; 200 mg, n = 176; 400 mg, n = 163; 50-400 mg, n = 1 111).

EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS DANS L'ENSEMBLE DES ESSAIS CLINIQUES SUR LE TROUBLE DÉPRESSIF MAJEUR

En tout, 3 292 sujets ont reçu au moins une dose de PRISTIQ allant de 50 à 400 mg/jour dans le cadre des essais cliniques sur le trouble dépressif majeur. L'innocuité d'un traitement prolongé par le succinate de desvenlafaxine a été évaluée chez 1 070 sujets atteints de trouble dépressif majeur qui l'ont utilisé pendant au moins 6 mois (180 jours), dont 274 sujets qui l'ont utilisé pendant 1 an (356 jours).

La liste qui suit est basée sur les termes préférés du dictionnaire MedDRA qui reflètent les effets indésirables qui ont été associés au médicament et observés chez les sujets qui ont reçu une dose quelconque (de 50 à 400 mg) durant les essais de précommercialisation sur le trouble dépressif majeur.

Les effets indésirables sont classés par appareil, système ou organe et sont énumérés par ordre décroissant de fréquence selon les définitions suivantes :

Très fréquent : $\geq 10\%$ des sujets

Fréquent : $\geq 1\%$ et $< 10\%$ des sujets

Peu fréquent : $\geq 0,1\%$ et $< 1\%$ des sujets

Rare : $\geq 0,01\%$ et $< 0,1\%$ des sujets

Très rare : $< 0,01\%$ des sujets

Troubles cardiaques. *Fréquents* : palpitations, tachycardie.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe. *Fréquent* : acouphène.

Troubles oculaires. *Fréquents* : mydiase, vision trouble.

Troubles gastro-intestinaux. *Très fréquents* : nausées, sécheresse de la bouche, constipation. *Fréquents* : vomissements, diarrhée.

Troubles généraux et réactions au point d'administration. *Très fréquent* : fatigue. *Fréquents* : asthénie, frissons, énervement, irritabilité. *Peu fréquent* : syndrome de sevrage.

Troubles du système immunitaire. *Peu fréquent* : hypersensibilité.

Examens. *Fréquents* : perte de poids, gain de poids, élévation de la tension artérielle. *Peu fréquents* : augmentation de la cholestérolémie, augmentation de la prothrombine, augmentation de la triglycéridémie, anomalies du bilan hépatique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition. *Très fréquent* : diminution de l'appétit.

Troubles des tissus musculaires, conjonctifs ou osseux. *Fréquent* : raideur musculosquelettique.

Troubles du système nerveux. *Très fréquents* : céphalées, étourdissements. *Fréquents* : somnolence, tremblements, trouble d'attention, paresthésie, dysgueusie. *Peu fréquent* : syncope. *Rares* : convulsions, dystonie.

Troubles mentaux. *Très fréquent* : insomnie. *Fréquents* : anomalies de l'orgasme, anorgasmie, anxiété, nervosité, baisse de la libido, rêves anormaux. *Peu fréquents* : dépersonnalisation, hypomanie.

Troubles rénaux et urinaires. *Fréquent* : retard de la miction. *Rare* : protéinurie.

Troubles de l'appareil génital et des seins. *Fréquents* : dysfonctionnement érectile*, retard d'éjaculation*, trouble d'éjaculation*, absence d'éjaculation*. *Peu fréquent* : dysfonctionnement sexuel.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux. *Fréquent* : bâillements. *Peu fréquent* : épistaxis.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés. *Très fréquent* : hyperhidrose. *Fréquent* : éruption cutanée.

Troubles vasculaires. *Fréquent* : bouffées de chaleur. *Peu fréquent* : hypotension orthostatique.

* Fréquence basée uniquement sur le nombre d'hommes.

Effets indésirables cardiaques ischémiques : Pendant les essais cliniques, des cas peu fréquents de manifestations indésirables cardiaques ischémiques, y compris des cas d'ischémie du myocarde, d'infarctus du myocarde et d'occlusion d'une artère coronaire nécessitant une revascularisation, ont été rapportés chez des patients qui présentaient plusieurs facteurs de risque sous-jacents de maladies cardiaques. Plus de patients sous desvenlafaxine que de patients sous placebo ont présenté de telles manifestations (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire).

Symptômes liés à l'arrêt du traitement : Les effets indésirables associés à l'arrêt brusque du traitement ou à une diminution soudaine ou graduelle de la dose lors des essais cliniques sur le trouble dépressif majeur qui sont survenus à une fréquence $\geq 5\%$ comprennent les suivants : étourdissements, nausées, céphalée, irritabilité, diarrhée, anxiété, rêves anormaux, fatigue et hyperhidrose. En général, la fréquence de ces symptômes a augmenté selon la durée du traitement (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Hypotension orthostatique : Sur les 3 292 sujets des essais cliniques ayant porté sur PRISTIQ, 5 % avaient 65 ans ou plus. Aucune différence globale d'innocuité ou d'efficacité n'a été décelée entre ces sujets et les sujets plus jeunes. Par contre, au cours des études contrôlées par placebo de courte durée, l'incidence d'hypotension orthostatique était plus élevée chez les patients de 65 ans ou plus que chez ceux de moins de 65 ans traités par la desvenlafaxine. Une plus grande sensibilité de certaines personnes âgées ne peut pas être exclue. On doit tenir compte d'une diminution possible de la clairance rénale de la desvenlafaxine chez les patients âgés au moment de déterminer leur dose (voir Considérations posologiques, Personnes âgées ainsi que MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Personnes âgées).

Changements électrocardiographiques : Lors d'essais cliniques d'une durée maximale de 8 semaines sur le trouble dépressif majeur, on a procédé à des électrocardiographies chez 1 492 sujets qui recevaient PRISTIQ et 984 sujets qui recevaient un placebo. Aucune différence cliniquement pertinente n'a été observée par rapport au placebo en ce qui concerne les intervalles QT, QTc, PR et QRS. Lors d'une étude approfondie basée sur des critères déterminés d'avance, la desvenlafaxine n'a pas prolongé l'intervalle QT. Aucune différence n'a été observée entre le placebo et la desvenlafaxine en ce qui a trait à l'intervalle QRS (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Une étude approfondie sur le QTc a été réalisée pour déterminer l'effet possible des doses de 200 mg et de 600 mg de PRISTIQ sur l'intervalle QT.

Tableau 3 : Différence estimée du QTc (et intervalle de confiance à 90 %) entre le traitement et le placebo, par rapport aux valeurs initiales apparues dans le temps, 8 heures après la prise, d'après différentes formules de correction pour la fréquence cardiaque^a

Traitement	Différence (ms) du QT corrigé avec la formule de Fridericia	Différence (ms) du QT corrigé pour la population étudiée
PRISTIQ – 200 mg ^b	1,5 (-0,88; 3,88)	3,18 (0,87; 5,50)
PRISTIQ – 600 mg ^b	-2,43 (-4,90; 0,04)	0,98 (-1,42; 3,38)
400 mg de moxifloxacine (traitement de comparaison)	10,80 (8,44; 13,16)	10,92 (8,62; 13,22)

a. Moyenne (intervalle de confiance à 90 %).

b. Les doses de 200 et de 600 mg de desvenlafaxine constituent respectivement 2 et 6 fois la dose maximale recommandée.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biochimiques

Bilan lipidique

On a observé une augmentation des concentrations sériques du cholestérol total, du cholestérol LDL et des triglycérides mesurées à jeun pendant des essais cliniques contrôlés. Dans certains cas, ces anomalies pouvaient avoir une pertinence clinique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Élévation de la cholestérolémie ainsi que Surveillance et analyses de laboratoire, Bilan lipidique).

Les pourcentages de sujets qui dépassaient le seuil préalablement établi pour les valeurs aberrantes sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Proportion (%) de sujets ayant présenté des anomalies lipidiques d'une pertinence clinique possible dans l'ensemble des essais cliniques contrôlés par placebo, de courte durée

	Placebo ^a n = 1116	PRISTIQ				
		50 mg n = 317	100 mg n = 424	200 mg n = 307	400 mg n = 317	50-400 mg ^d n = 1834
Cholestérol total						
Augmentation $\geq 1,29$ mmol/L et valeur absolue $\geq 6,75$ mmol/L	2	3	4	4	10	5
Cholestérol LDL						
Augmentation $\geq 1,29$ mmol/L et valeur absolue $\geq 4,91$ mmol/L	<1	1	0	1	2	1
Triglycérides						
$\geq 3,7$ mmol/L	3	2	1	4	6	3

a. Selon les données de toutes les études contrôlées par placebo, de courte durée, à dose fixe ou à dose variable.

Protéinurie

Une protéinurie est apparue pendant le traitement de 6,4 % des sujets recevant PRISTIQ dans le cadre des études contrôlées par placebo. La protéinurie, qui était habituellement minime, n'était pas associée à des élévations de l'azote uréique ou de la créatinine ni à des effets indésirables. Le raison de cet accroissement de l'élimination de protéines n'a pas été élucidé, mais la stimulation noradrénergique pourrait être en cause.

Modifications des signes vitaux

Les tableaux 5 et 6 comportent un résumé des changements observés lors des essais de précommercialisation de courte durée, contrôlés par placebo sur l'utilisation de PRISTIQ dans le traitement du trouble dépressif majeur.

Tableau 5 : Changements moyens observés lors de l'évaluation finale des signes vitaux dans l'ensemble des essais cliniques de courte durée à doses fixes contrôlés par placebo

	Placebo	PRISTIQ			
		50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
Tension artérielle					
Tension systolique en décubitus (mmHg)	-1,4	1,2	2,0	2,5	2,1
Tension diastolique en décubitus (mmHg)	-0,6	0,7	0,8	1,8	2,3
Pouls					
Pouls en décubitus (bpm)	-0,3	1,3	1,3	0,9	4,1
Poids (kg)	0,0	-0,4	-0,6	-0,9	-1,1

Lors de l'évaluation finale d'une phase à double insu, contrôlée par placebo d'une durée de 6 mois qui s'inscrivait dans un essai au long cours chez des patients ayant répondu à un traitement par PRISTIQ au cours d'une phase initiale ouverte de 12 semaines, on n'a noté aucune différence statistique de changement pondéral moyen entre les sujets sous PRISTIQ et ceux sous placebo.

Le tableau 6 montre l'incidence d'hypertension soutenue telle que définie par les critères suivants : une tension diastolique, mesurée en décubitus, de ≥ 90 mmHg et supérieure à la valeur initiale de ≥ 10 mmHg à l'occasion de 3 consultations consécutives.

Tableau 6 : Incidence (%) de patients présentant une hypertension soutenue dans l'ensemble des essais cliniques de courte durée à doses fixes

	Placebo	PRISTIQ			
		50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
Hypertension soutenue	0,5	1,3	0,7	1,1	2,3

Effets indésirables relevés depuis l'homologation

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous ont été recensés après l'autorisation de mise en marché de PRISTIQ. Comme ces effets sont déclarés volontairement par une population de taille incertaine, leur fréquence ne peut pas toujours être établie avec certitude.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés – onguedème

Manifestations indésirables relevées depuis l'homologation

Les manifestations indésirables mentionnées ci-dessous ont été recensées après l'autorisation de mise en marché de PRISTIQ. Comme ces manifestations sont déclarées volontairement par une population de taille incertaine, leur fréquence et leur lien causal avec l'exposition au médicament ne peuvent pas toujours être établis avec certitude.

Troubles gastro-intestinaux – hémorragie gastro-intestinale

Troubles mentaux – hallucinations

Troubles immunologiques – réactions de photosensibilité

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés – réactions cutanées graves (comme le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythème bulleux avec épidermolyse et/ou l'érythème polymorphe)

INTERACTIONS MÉDICAMENT-MÉDICAMENT

Possibilité que d'autres médicaments influencent le succinate de desvenlafaxine (voir aussi MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE)

Inhibiteurs du CYP3A4 : Le CYP3A4 intervient de façon marginale dans le métabolisme de PRISTIQ. Lors d'une étude clinique, le kétoconazole (200 mg deux fois par jour) a augmenté la surface sous la courbe de la concentration en fonction du temps (SSC) de PRISTIQ (une seule dose de 400 mg) d'environ 43 % et la C_{max} d'environ 8 %. L'emploi concomitant de PRISTIQ et d'un puissant inhibiteur du CYP3A4 pourrait entraîner des concentrations plus fortes de PRISTIQ.

Inhibiteurs d'autres isoenzymes du CYP : D'après des données in vitro, les médicaments qui inhibent les isoenzymes 1A1, 1A2, 2A6, 2C8, 2C9, 2C19 et 2E1 du CYP ne devraient pas produire un effet notable sur les caractéristiques pharmacocinétiques de la desvenlafaxine.

Possibilité que la desvenlafaxine influence d'autres médicaments (voir aussi MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE)

Médicaments métabolisés par le CYP2D6 : Les études cliniques ont démontré que la desvenlafaxine n'exerce pas un effet cliniquement pertinent sur le métabolisme du CYP2D6 à la dose de 100 mg par jour. Quand le succinate de desvenlafaxine a été administré (à raison de 100 mg par jour) avec une seule dose de 50 mg de désipramine, un substrat du CYP2D6, la SSC de la désipramine a augmenté d'à peu près 17 %. Avec l'administration d'une dose de 400 mg de desvenlafaxine (8 fois la dose recommandée de 50 mg), la SSC de la désipramine a augmenté d'environ 90 %. L'utilisation concomitante de desvenlafaxine et d'un médicament métabolisé par le CYP2D6 pourrait faire augmenter les concentrations de ce médicament.

Médicaments métabolisés par le CYP3A4 : In vitro, la desvenlafaxine n'inhibe pas l'isoenzyme CYP3A4 et ne l'induit pas. Dans une étude clinique, quand PRISTIQ a été administré (à raison de 400 mg par jour) avec une seule dose de 4 mg de midazolam, un substrat du CYP3A4, la SSC et la C_{max} du midazolam ont diminué respectivement d'environ 31 % et 16 %. L'utilisation concomitante de PRISTIQ et d'un médicament métabolisé par le CYP3A4 pourrait entraîner une diminution de l'exposition à ce médicament.

Médicaments métabolisés par le CYP1A2, le CYP2A6, le CYP2C8, le CYP2C9 ou le CYP2C19 : La desvenlafaxine n'inhibe pas les isoenzymes 1A2, 2A6, 2C8, 2C9 et 2C19 du CYP in vitro; elle ne devrait pas modifier la pharmacocinétique des médicaments qui sont métabolisés par ces isoenzymes.

Transporteur de la P-glycoprotéine

In vitro, la desvenlafaxine n'est ni un substrat ni un inhibiteur du transporteur de la P-glycoprotéine.

Les propriétés pharmacocinétiques de la desvenlafaxine ont peu de chances d'être modifiées par des médicaments qui inhibent le transporteur de la P-glycoprotéine, et la desvenlafaxine a peu de chances de modifier celles des médicaments qui sont des substrats de ce transporteur.

Interactions médicament-aliment

Les aliments ne changent pas la biodisponibilité de la desvenlafaxine.

Interactions médicament- plante médicinale

Millepertuis : Comme tel est le cas avec les ISRS, des interactions pharmacodynamiques peuvent se produire entre PRISTIQ et le millepertuis, une plante médicinale, et pourrait accroître les effets indésirables (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Syndrome sérotoninergique).

Interactions médicament-mode de vie

Éthanol : Comme tel est le cas avec tous les médicaments agissant sur le SNC, on devrait conseiller aux patients d'éviter la consommation d'alcool pendant le traitement par le succinate de desvenlafaxine.

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

Membre
PRISTIQ^{MD}, Wyeth LLC
Pfizer Canada inc., licencié
M.C. de Pfizer Inc., utilisée sous licence
© 2011 Pfizer Canada inc.
Kirkland (Québec) H9J 2M5



Ensemble, vers un monde en meilleure santé™



Eloxatin®

OXALIPLATINE pour injection



Résumé des renseignements posologiques



Critères de sélection des patients

CLASSE THÉRAPEUTIQUE : Antinéoplasique

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

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

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

CONTRE-INDICATIONS

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

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

POPULATIONS PARTICULIÈRES

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

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

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

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

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

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

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

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

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



Renseignements relatifs à l'innocuité

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Importantes mises en garde et précautions

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

Carcinogénèse et mutagénèse : ELOXATIN® s'est révélé mutagène et clastogène lors d'épreuves *in vitro* et *in vivo* sur des cellules mammaliennes. Le potentiel tératogène d'ELOXATIN® s'est manifesté par la mort embryonnaire, la diminution du poids du fœtus et un retard de l'ossification chez des rats traités par des doses allant jusqu'à 12 mg/m²/jour. Cette dose quotidienne représente environ 1/6 de la dose recommandée chez l'être humain. Des composés apparentés possédant un mode d'action et une génotoxicité semblables ont été décrits comme étant tératogènes. L'emploi d'ELOXATIN® peut accroître le risque d'anomalies génétiques ou de malformations du fœtus.

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

Système cardiovasculaire : Aucune étude clinique n'a été menée pour déterminer l'innocuité cardiaque, et les données issues des études précliniques sont limitées. Aucune épreuve standard n'a été réalisée sur l'hERG (*human ether-a-go-go-related gene*) ni sur des fibres de Purkinje. La toxicité cardiaque a été observée chez le chien (voir la section TOXICOLOGIE dans la monographie complète). Par ailleurs, aucune étude clinique formelle n'a porté sur l'effet d'ELOXATIN® sur l'intervalle QT. On n'a pas non plus évalué formellement l'effet du médicament en association avec des antiémétiques antagonistes des récepteurs 5-HT₃ (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 que 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 mucoïté) 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^e 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 mucoïté, 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 %; hématémèse : 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 survenant 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/m² (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 les 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 péliose, 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 ophtalmique, altération du champ visuel

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

aperçu : Aucune étude particulière n'a été menée pour évaluer une éventuelle interaction entre ELOXATIN® et les isoenzymes du cytochrome P450. Des études *in vitro* ont permis de démontrer qu'ELOXATIN® n'est pas métabolisé par les isoenzymes du cytochrome P450 et n'inhibe pas l'activité de celles-ci chez l'être humain. Aucune interaction n'est donc à prévoir entre ELOXATIN® et les médicaments métabolisés par ce système. Bien que cette hypothèse n'ait fait l'objet d'aucune étude formelle, on pense que la clairance des dérivés 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/m² 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/m² 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/m² d'ELOXATIN® toutes les 3 semaines.

In vitro, la prise de médicaments tels que l'érythromycine, les salicylés, le valproate de sodium, le griséron et le paclitaxel n'a aucunement modifié la liaison protéique 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/medefeff; par courriel : 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/m² 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/m² 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/m², en bolus i.v., pendant 2 à 4 minutes, puis de 600 mg/m² 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/m² de leucovorine en perfusion i.v., pendant 2 heures.

On administre ensuite le 5-FU à raison de 400 mg/m², en bolus i.v., pendant 2 à 4 minutes, puis de 600 mg/m² 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 ² en bolus pendant 2 à 4 min		↓ 5-FU : 400 mg/m ² en bolus pendant 2 à 4 min
Leucovorine 200 mg/m ²	Perfusion de 5-FU à raison de 600 mg/m ²	Leucovorine 200 mg/m ²	Perfusion de 5-FU à raison de 600 mg/m ²
Oxaliplatine 85 mg/m ²			
0 h	2 h	0 h	2 h
← 2 h →		← 2 h →	
← 22 h →		← 22 h →	

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

Appareil digestif :

Traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III : Advenant la survenue d'une toxicité gastro-intestinale grave ou potentiellement mortelle (grades 3 et 4 selon les critères de toxicités communes [CTC] du National Cancer Institute [NCI]) malgré un traitement prophylactique, il faut interrompre l'administration d'ELOXATIN® jusqu'à la disparition des symptômes. Il est recommandé de réduire la dose d'ELOXATIN® à 75 mg/m² et celle du 5-FU en bolus à 300 mg/m² et la dose de la perfusion de 22 heures à 500 mg/m² 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/m² et celle du 5-FU, de 20 % (300 mg/m² en bolus et 500 mg/m² 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/m² et celle du 5-FU en bolus à 300 mg/m² et la dose de la perfusion de 22 heures à 500 mg/m². 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/m² et celle du 5-FU, de 20 % (300 mg/m² en bolus et 500 mg/m² 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/m² 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		Persistence ^a entre les cycles
	1 à 7 jours	> 7 jours	
Paresthésie/dysesthésie ^b sans gêne fonctionnelle (grade 1)	Aucun ajustement	Aucun ajustement	Aucun ajustement
Paresthésie/dysesthésie ^b associée à une gêne fonctionnelle, mais ne nuisant pas aux activités quotidiennes (grade 2)	Aucun ajustement	Aucun ajustement	65 mg/m ²
Paresthésie/dysesthésie ^b s'accompagnant de douleur ou associée à une gêne fonctionnelle nuisant aux activités quotidiennes (grade 3)	Aucun ajustement	65 mg/m ²	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 ^c (pendant ou après la perfusion de 2 heures)	↑ durée de la prochaine perfusion à 6 heures ^c	↑ durée de la prochaine perfusion à 6 heures ^c	↑ durée de la prochaine perfusion à 6 heures ^c

^a Non normalisée avant le début du prochain cycle.

^b Susceptible d'avoir été déclenchée par le froid.

^c 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 émétogène. Il est donc recommandé d'administrer un antiémétique, notamment un inhibiteur des récepteurs 5-HT₃, 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'extravasation, 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/m² d'ELOXATIN® dilués dans 250 à 500 mL d'une solution de glucose à 5 % en même temps qu'une dose de leucovorine dilués dans une solution de glucose à 5 %, en perfusion i.v., pendant 2 à 6 heures, au moyen d'une tubulure de perfusion en Y placée juste avant d'amorcer la perfusion. Ces 2 médicaments ne doivent pas être mélangés dans le même sac de perfusion.

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

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

Directives d'emploi avec le 5-FU :

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

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

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

RECONSTITUTION

POUDRE LYOPHILISÉE ELOXATIN®

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

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

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

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

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

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

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

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

SOLUTION AQUEUSE ELOXATIN®

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

Dilution préalable à la perfusion

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

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

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

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

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

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

POUDRE LYOPHILISÉE ELOXATIN®

Retirer la quantité nécessaire de solution reconstituée du ou des flacons et la diluer dans 250 à 500 mL d'une solution de glucose à 5 % afin d'obtenir une concentration d'ELOXATIN® comprise entre 0,2 mg/mL et 0,7 mg/mL (0,70 mg/mL étant la plus forte concentration utilisée en pratique clinique pour l'administration d'une dose de 85 mg/m² 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/m² 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/m²) le jour 1, le fluorouracile en bolus (400 mg/m²) et la leucovorine (200 mg/m²), puis le fluorouracile (600 mg/m²) en perfusion pendant 22 heures les jours 1 et 2, toutes les 2 semaines; ou b) le fluorouracile en bolus (400 mg/m²) et la leucovorine (200 mg/m²), puis le fluorouracile (600 mg/m²) 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/m²) le jour 1, le fluorouracile en bolus (400 mg/m²) et la leucovorine (200 mg/m²), puis le fluorouracile (600 mg/m²) en perfusion pendant 22 heures les jours 1 et 2, toutes les 2 semaines; ou b) ELOXATIN® (85 mg/m²) et l'irinotécan (200 mg/m²), toutes les 3 semaines; ou c) l'irinotécan (125 mg/m²) et le fluorouracile en bolus (500 mg/m²) et la leucovorine (20 mg/m²) 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
Point d'injection				
Réaction au point d'injection	11	3	10	3
Organisme entier — Troubles généraux				
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
Systèmes nerveux central et périphérique				
Céphalées	7	< 1	5	< 1
Neuropathie périphérique sensorielle ²	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 (%)
Appareil digestif				
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
Fonctions hépatique et biliaire				
Bilirubinémie	20	4	20	5
Élévation du taux d'enzymes hépatiques	57	2	34	1
Métabolisme et nutrition				
Augmentation du taux de phosphatases alcalines	42	< 1	20	< 1
Dysfonctions plaquettaires, troubles hémorragiques et troubles de la coagulation				
Épistaxis	16	< 1	12	0
Thrombopénie	77	2	19	< 1
Anomalies érythrocytaires				
Anémie	76	1	67	< 1
Mécanisme de résistance				
Infection	25	4	25	3
Appareil respiratoire				
Dyspnée	5	1	3	< 1
Rhinite	6	0	8	< 1
Peau et annexes cutanées				
Alopécie ¹	30	0	28	0
Troubles cutanés	32	2	36	2
Organes des sens				
Altération du goût	12	< 1	8	0
Fonction visuelle				
Conjonctivite	9	1	15	1
Anomalies leucocytaires et troubles du SRE*				
Granulocytopenie	79	41	40	5

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

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

* SRE : système réticuloendothélial.

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

Organisme entier — Troubles généraux : douleurs thoraciques

Systèmes nerveux central et périphérique : étourdissements

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

Troubles mentaux : insomnie

Appareil respiratoire : toux

Fonction visuelle : larmoiement

Anomalies leucocytaires et troubles du SRE : leucopénie

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

Au total, 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 septicémie, à la déshydratation ou à un déséquilibre électrolytique et à l'insuffisance hépatique. Les effets indésirables suivants ont été signalés plus fréquemment chez les patients d'au moins 65 ans recevant l'association ELOXATIN® et 5-FU/LV : symptômes constitutionnels, fatigue, anorexie, déshydratation, leucopénie, troubles locomoteurs, syncope et troubles pulmonaires.

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

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

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

Effet indésirable (Classification de l'OMS)	ELOXATIN® + 5-FU/LV (N = 259)		Irinotécan + 5-FU/LV (N = 256)		ELOXATIN® + irinotécan (N = 258)	
	Tous grades (%)	Grades 3/4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3/4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3/4 (%)
Tout effet indésirable	99	82	98	70	99	76
Allergie/immunologie						
Rhinite allergique	10	0	6	0	6	0
Hypersensibilité	12	2	5	0	6	1
Système cardiovasculaire						
Cedème	15	0	13	< 1	10	1
Thrombose	6	5	6	6	3	3
Organisme entier						
Fatigue	70	7	58	11	66	16
Fièvre — sans NAPN*	16	1	9	< 1	9	0
Frissons	8	< 1	2	0	7	0
Hyperthyroïdie	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)		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 (%)
Peau et annexes cutanées						
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
Appareil digestif						
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
Troubles hémorragiques						
Épistaxis	10	0	2	0	2	<1
Infections/Neutropénie fébrile						
Infection — NAPN*	8	8	12	11	9	8
Infection — sans NAPN*	10	4	5	1	7	2
Système nerveux						
Anxiété	5	0	2	0	6	<1
Dépression	9	1	5	<1	7	1
Étourdissements	8	<1	6	0	10	1
Insomnie	13	0	9	0	11	0
Troubles neurosensoriels	12	1	2	0	9	1
Paresthésie	77	18	16	2	62	7
Dysesthésie pharyngolaryngée	38	2	1	0	28	1
Système oculaire/Fonction visuelle						
Vision anormale	5	0	2	<1	6	1
Larmoiement	9	0	1	0	2	<1
Douleurs						
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
Appareil respiratoire						
Toux	35	1	25	2	17	<1
Dyspnée	18	7	14	3	11	2
Fonction rénale/Appareil génito-urinaire						
Pollakiurie	5	1	2	<1	3	1

* NAPN : nombre absolu de polymorphonucléaires 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 : cellulite, troubles cardiovasculaires généraux, anorexie, déshydratation, dysfonctions plaquettaires, troubles hémorragiques et troubles de la coagulation, termes secondaires.

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

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

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

Effet indésirable (Classification de l'OMS)	ELOXATIN® + 5-FU/LV (N = 268)		ELOXATIN® (N = 266)		5-FU/LV (N = 257)	
	Tous grades (%)	Grades 3/4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3/4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3/4 (%)
Tout effet indésirable						
Tout effet indésirable	100	81	100	46	98	44
Point d'injection						
Réaction au point d'injection	13	3	7	0	7	1
Système nerveux autonome						
Bouffées vasomotrices	10	0	3	0	2	0
Organisme entier						
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
Système cardiovasculaire — Troubles généraux						
Enflure des jambes	8	<1	5	1	6	1
Œdème périphérique	6	0	3	<1	5	1
Systèmes nerveux central et périphérique						
Étourdissements	15	1	7	<1	9	<1
Céphalées	16	<1	14	0	10	1
Neuropathie	6	<1	9	0	2	<1
Paresthésie	54	7	49	2	13	0
Troubles sensoriels	58	4	58	4	2	0
Appareil digestif						
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
Métabolisme et nutrition						
Déshydratation	9	4	5	3	4	2
Appareil locomoteur						
Arthralgie	10	1	8	<1	11	3
Dorsalgie	16	2	11	<1	17	4
Myalgie	6	<1	4	0	2	0
Néoplasmes						
Aggravation des néoplasmes malins	13	12	10	9	13	13
Dysfonctions plaquettaires, troubles hémorragiques et troubles de la coagulation						
Épistaxis	11	0	3	0	3	0
Hématurie	6	2	1	0	3	1
Thrombopénie	15	5	5	1	0	0
Troubles mentaux						
Anxiété	7	<1	6	0	5	0
Dépression	7	<1	5	0	5	<1
Insomnie	16	0	9	<1	5	0
Anomalies érythrocytaires						
Anémie	20	5	7	1	11	2
Appareil respiratoire						
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
Peau et annexes cutanées						
Alopécie	8	0	3	<1	4	0
Éruptions cutanées	14	0	4	0	5	0
Ékfoliation cutanée	9	1	2	0	11	1
Hyperhidrose	7	0	8	0	4	0
Organes des sens						
Altération du goût	12	0	3	0	4	0
Appareil génito-urinaire						
Dysurie	6	<1	1	0	2	<1
Infection des voies urinaires	5	<1	5	2	4	1
Fonction visuelle						
Larmoiement	8	0	1	0	8	0
Anomalies leucocytaires et troubles du SRE*						
Baisse du taux de polymorphonucléaires 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 : ascitès

Système cardiovasculaire — Troubles généraux : œdème

Systèmes nerveux central et périphérique : ataxie

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

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)		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 (%)
Modification du taux des phosphatases alcalines	16	0	7	0	16	2
Modification du taux d'ALAT (SGPT)*	6	1	2	0	5	2
Modification du taux d'ASAT (SGOT)*	17	1	2	< 1	11	1
Modification du taux de bilirubine totale	6	< 1	3	1	3	2
Hypoalbuminémie	8	0	5	2	9	< 1

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

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

Effet indésirable (Classification de l'OMS)	ELOXATIN® + 5-FU/LV (N = 259)		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 (%)
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)		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 (%)
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/m² (dose cumulative de 260 mg/m²) en 24 heures, a présenté une thrombopénie de grade 4 (< 25 × 10⁹/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 paresthésie, 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 subi 2 épisodes de vomissements, une dyspnée, une respiration sifflante, une paresthésie 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 paresthésie. 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 paresthésie. 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®

Conserver 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®

Conserver 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, ONS 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 ou en communiquant avec sanofi-aventis Canada Inc., 2150, boul. St-Elzéar Ouest, Laval (Québec) H7L 4A8, au 1-800-265-7927.

Copyright © 2009 sanofi-aventis. Tous droits réservés.

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

Eloxatin
OXALIPLATINE pour injection

CDN.OXA.09.04.01F

CCPP

Membre R&D

sanofi aventis
L'essentiel c'est la santé.



Le pouvoir éclairant de l'innovation

Le pouvoir éclairant de l'innovation

La médecine nucléaire fournit de l'information sur la perfusion et le fonctionnement qui vous permet de prendre des décisions *éclairées* quant au traitement à administrer à votre patient.

Lantheus Imagerie médicale, le plus important fournisseur de radiopharmaceutiques au Canada, offre des solutions d'imagerie innovatrices *qui font la lumière* sur le diagnostic et le traitement des maladies.


Radiopharmacie

Comptez
sur nous

 **Lantheus**
Imagerie médicale

 1-800-811-5500



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)^{1*†} :

Amélioration de la survie sans maladie

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

Amélioration quantitative de la survie globale

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

Dans le traitement du cancer colorectal métastatique chez les patients n'ayant reçu aucun traitement préalable (vs le schéma IFL)^{1*†} :

Amélioration de l'intervalle médian sans progression de la maladie

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

Prolongation de la survie globale médiane

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

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

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

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

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

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

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

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

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