



Bulletin canadien des effets indésirables

Volume 24 • numéro 3 • juillet 2014

www.sante.gc.ca/bcei



Dans ce numéro

| | |
|--|---|
| Cisplatine et thrombose de l'aorte | 1 |
| Hydroxychloroquine et hypoglycémie | 3 |
| Présentation de cas : Interaction soupçonnée entre le ginkgo biloba et l'éfavirenz | 4 |
| Sommaire des avis | 4 |

Portée

Ce bulletin trimestriel prévient les professionnels de la santé des signaux potentiels qu'a pu révéler l'étude des notifications présentées à Santé Canada. Il s'agit d'un moyen utile pour stimuler la déclaration d'effets indésirables, ainsi que pour diffuser de l'information sur les effets indésirables soupçonnés chez l'humain concernant certains produits de santé, avant d'entreprendre des évaluations intégrées des risques et des avantages et de prendre des décisions réglementaires. L'évaluation continue des profils d'innocuité des produits de santé dépend de la qualité de vos déclarations.

Signaler les effets indésirables

Programme Canada Vigilance

Téléphone : 866 234-2345

Télécopieur : 866 678-6789

En ligne : www.sante.gc.ca/medeffet

Saviez-vous?

Pour recevoir le **bulletin** et les **avis** sur les produits de santé, gratuitement par courriel, **abonnez-vous** à l'**Avis électronique MedEffet^{MC}** à www.sante.gc.ca/medeffet

Cisplatine et thrombose de l'aorte

Points clés

- Six cas canadiens de thrombose de l'aorte ont été signalés chez des patients atteints de cancer après l'instauration d'un traitement de cisplatine, en plus de 15 cas publiés survenus dans d'autres pays.
- La condition s'est stabilisée ou s'est résolue chez beaucoup de ces patients après l'instauration d'une anticoagulothérapie ou une intervention chirurgicale.
- Le dépistage et la prise en charge précoces de la thrombose aortique augmentent les chances d'une issue favorable.

Le cisplatine, un composé de platine, est un médicament anticancéreux modifiant l'ADN qui est commercialisé au Canada depuis 1979. Il est indiqué pour le traitement des cancers des voies génito-urinaires, notamment les cancers des testicules, de la vessie et des ovaires¹⁻⁵.

La thrombose aortique est un trouble rare et potentiellement mortel qui se caractérise par la formation d'un caillot dans l'aorte. Il est rare qu'une thrombose survienne spontanément dans des vaisseaux sanguins de si grande taille sans la présence de plaques d'athérosclérose^{6,7}. La thrombose de l'aorte peut être liée à des états hypercoagulables héréditaires ou acquis concomitants, de même qu'à des facteurs qui peuvent favoriser la formation de caillots (p. ex., le cancer, la grossesse, une chirurgie récente, un

trauma, l'immobilité, l'utilisation de certains médicaments ou substances, la septicémie, la polycythémie, une maladie auto-immune, l'inflammation des vaisseaux sanguins, le tabagisme, etc.)^{6,7}.

Au 30 avril 2014, 6 déclarations canadiennes de thrombose aortique chez des patients atteints de cancer après l'instauration d'un traitement de cisplatine avaient été soumises à Santé Canada, dont 5 ont fait l'objet de publications (tableau 1)^{8,9}. Le cas canadien le plus récent est survenu en 2011.

Parmi les 6 cas canadiens, 5 indiquaient que le patient avait été traité avec des anticoagulants et un patient avait dû subir une intervention chirurgicale (thrombectomie de l'aorte et greffes aorto-bifemorales dans un cas). Dans 3 cas, le thrombus a été détecté après la dernière dose de cisplatine. On ignore si le traitement de cisplatine s'est poursuivi ou non dans les cas restants. Les facteurs confusionnels potentiels de thrombose aortique dans ces cas incluaient l'hypercoagulabilité associée à la tumeur maligne sous-jacente et d'autres facteurs prédisposants connus, comme le tabagisme (signalé dans 4 cas), l'obésité (constatée dans un cas) et des antécédents de maladie vasculaire (des accidents ischémiques transitoires ont été notés dans un cas). Quinze autres cas étrangers signalant une thrombose aortique suite à l'instauration d'un traitement de cisplatine ont été identifiés dans la littérature, en provenance de 13 publications^{7,10-21}.

Les monographies de produit pour le

Tableau 1 : Résumé des déclarations canadiennes de thrombose aortique après l'instauration d'un traitement de cisplatine, soumises à Santé Canada au 30 avril 2014*

| Cas | Âge/ sexe | Produits de santé soupçonnés | Indication | Dose de cisplatine à chaque cycle de chimiothérapie | Durée de l'exposition avant le dépistage | Issue |
|----------------|-----------|---|--|--|---|--|
| 1 ^o | 60/F | Cisplatine, fluorouracil, leucovorine, oxaliplatine | Adéno-carcinome rectosigmoïdien récurrent | 100 mg/m ² IV, le 1 ^{er} jour | 6 jours après la fin du 3 ^e cycle | Thrombus stable à 12 mois |
| 2 ^o | 53/M | Cisplatine, étoposide | Adéno-carcinome pulmonaire à petites cellules | 20 mg/m ² IV, du 1 ^{er} au 3 ^e jour | 4 jours après la fin du 3 ^e cycle | Décès (10 jours après l'instauration de l'anticoagulothérapie) |
| 3 ^o | 53/M | Cisplatine, vinorelbine | Adéno-carcinome pulmonaire | 75 mg/m ² IV, le 1 ^{er} jour | 14 jours après la fin du 4 ^e cycle | Thrombus stable à 9 mois |
| 4 ^o | 50/F | Cisplatine, vinorelbine | Cancer du poumon non à petites cellules | 75 mg/m ² IV, le 1 ^{er} jour | 14 jours après la fin du 4 ^e cycle | Résorption (résolution complète à 6 mois) |
| 5 | 57/M | Cisplatine | Cancer de la vessie | Non déclarée | 7 jours après la fin du 3 ^e cycle | Inconnue |
| 6 ^o | 54/F | Cisplatine, étoposide | Cancer métastatique du poumon à grandes cellules | 75 mg/m ² IV, le 1 ^{er} jour | Deuxième cycle de cisplatine terminé (aucun autre renseignement fourni) | Pas de récurrence plus de 2 ans après la thrombectomie |

*On ne peut utiliser ces données pour déterminer l'incidence des effets indésirables (EI) étant donné que les EI font l'objet de notifications insuffisantes et qu'on n'a tenu compte ni de l'exposition des patients, ni de la durée de commercialisation du médicament.

cisplatine ne mentionnent pas la thrombose aortique¹⁻⁵. Toutefois, elles indiquent que des cas de toxicités vasculaires cliniquement hétérogènes coïncidant avec l'utilisation du cisplatine en association avec d'autres antinéoplasiques ont été observés rarement. Ces événements peuvent inclure l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, la microangiopathie thrombotique (syndrome urémique hémolytique) et l'artérite cérébrale. Le mécanisme exact de l'occurrence des effets vasculaires toxiques en lien avec le cisplatine n'est pas clair.

On rappelle aux professionnels de la santé que la thrombose de l'aorte a été observée chez des patients traités par cisplatine. Un dépistage précoce de la thrombose aortique peut contribuer à améliorer le pronostic¹⁷. Les professionnels de la santé sont encouragés à signaler à Santé Canada tous les cas de thrombose aortique soupçonnée d'être associée au cisplatine.

David Duguay, PhD; Josephine Djulus, MD; Pascale Springuel, BPharm, DESS, Santé Canada

Références

1. *Cisplatine injectable* [monographie du produit]. Montréal (Qc): Hospira Healthcare Corporation; 2007.
2. *Cisplatine injectable* [monographie du produit]. Toronto (Ont.): Teva Canada Limitée; 2013.
3. *Injection de cisplatine* [monographie du produit]. Boucherville (Qc): Sandoz Canada Inc.; 2011.
4. *Cisplatine injectable* [monographie du produit]. Markham (Ont.): Accord Healthcare Inc.; 2010.
5. *CISPLatine injectable* [monographie du produit]. Etobicoke (Ont.): Mylan Pharmaceuticals ULC; 2014.
6. Mamkin I, Heitner JF. Chapitre 22. Diseases of the Aorta. Dans: Pahlm O, Wagner GS, éditeurs. *Multimodal Cardiovascular Imaging: Principles and Clinical Applications*. New York (NY): McGraw-Hill; 2011.
7. Ito S, Nakamura Y, Noumi T, et al. Acute aortic thrombosis during cisplatin based chemotherapy for gastric cancer. *Intern Med* 2013;52(9):973-5.
8. Fernandes DD, Louzada ML, Souza CA, et al. Acute aortic thrombosis in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Curr Oncol* 2011;18(2):e97-100.
9. Mathews J, Goel R, Evans WK, et al. Arterial occlusion in patients with peripheral vascular disease treated with platinum-based regimens for lung cancer. *Cancer Chemother and Pharmacol* 1997;40(1):19-22.
10. Apiyasawat S, Wongpraparut N, Jacobson L, et al. Cisplatin induced localized aortic thrombus. *Echocardiography* 2003;20(2):199-200.
11. Chin SO, Lee JJ, Hwang YH, et al. Aortic thrombosis resolved with enoxaparin in a patient treated with cisplatin-based regimen for small cell lung cancer. *Int J Hematol* 2010;91(5):892-6.
12. Dieckmann KP, Gehrckens R. Thrombosis of abdominal aorta during cisplatin-based chemotherapy of testicular seminoma - a case report. *BMC Cancer* 2009;9:459.
13. Grenader T, Shavit L, Ospovat I, et al. Aortic occlusion in patients treated with cisplatin-based chemotherapy. *Mt Sinai J Med* 2006;73(5):810-2.
14. Hahn SJ, Oh JY, Kim JS, et al. A case of acute aortic thrombosis after cisplatin-based chemotherapy. *Int J Clin Oncol* 2011;16(6):732-6.
15. Krüger T, Liske B, Ziemer S, et al. Thrombolysis to treat thrombi of the aortic arch. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011;17(4):340-5.
16. Moorjani N, Rubens M, Price S, et al. Mobile thrombus in the ascending aorta following cisplatin-based chemotherapy. *J Card Surg* 2013;28(1):48-9.
17. Morlese JE, Jeswani T, Beal I, et al. Acute ventricular and aortic thrombosis post chemotherapy. *Br J Radiol* 2007;80(952):e75-7.
18. Mosquera VX, Cuenca JJ, Pazos P, et al. Subclinical thrombosis of the ascending aorta: a possible paraneoplastic syndrome. *Ann Thorac Surg* 2009;88(1):263-5.
19. Rishi A, Ghoshal S. Acute multiple arterial

thrombosis after cisplatin in base of tongue carcinoma: case report. *Head Neck* 2013; 35(9):E269-71.

20. Tait CD, Rankin EM. Arterial emboli complicating cisplatin therapy. *Case Rep Oncol Med* 2012; 2012:276385.

21. Mahnken AH, Hoffman A, Autschbach R, et al. Bare metal stenting for endovascular exclusion of aortic arch thrombi. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013; 36(4):1127-31.

Hydroxychloroquine et hypoglycémie

| | |
|--------------------------|--|
| Contexte | <p>L'hydroxychloroquine (Plaquenil) est indiquée dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du lupus érythémateux discoïde et disséminé ainsi que du paludisme (crises aiguës et traitement de suppression)^{1,*}.</p> <p>L'hypoglycémie se définit généralement par a) la présence de symptômes correspondant à l'hypoglycémie; b) une faible concentration de glucose plasmatique (la limite inférieure de la concentration de glucose plasmatique à jeun est normalement d'environ 3,9 mmol/L); et c) le soulagement de ces symptômes après l'augmentation de la concentration de glucose plasmatique². Les manifestations cliniques de l'hypoglycémie comprennent des symptômes neuroglycopeniques (p. ex., confusion, fatigue, crise épileptique, perte de conscience et, si l'hypoglycémie est sévère et prolongée, le décès), de même que des symptômes neurogènes (p. ex., transpiration, faim, palpitations, tremblements, anxiété, etc.). L'hypoglycémie est rare en l'absence d'un traitement antidiabétique.</p> |
| Résumé | <p>La possibilité que l'hydroxychloroquine amplifie les effets hypoglycémisants des agents antidiabétiques est connue¹. Au 31 décembre 2013, Santé Canada avait reçu 2 déclarations d'hypoglycémie soupçonnée d'être associée à l'hydroxychloroquine. Les 2 déclarations indiquent que la réaction est survenue dans le contexte de l'administration conjointe avec de l'insuline ou de la metformine.</p> <p>Toutefois, l'hypoglycémie mettant en cause l'hydroxychloroquine sans administration conjointe d'un hypoglycémiant a été rapportée dans la littérature³⁻⁵. Il existe suffisamment de preuves pour appuyer un lien causal entre l'utilisation d'hydroxychloroquine et l'apparition d'hypoglycémie dans ce contexte, y compris des cas graves impliquant la perte de conscience et l'hospitalisation.</p> |
| Prochaines étapes | <p>Les professionnels de la santé devraient être conscients de l'association entre l'hypoglycémie et l'hydroxychloroquine, avec ou sans utilisation concomitante d'agents antidiabétiques. La monographie de produit canadienne de Plaquenil mentionne maintenant le risque d'hypoglycémie dans la section « Mises en garde et précautions »¹.</p> <ul style="list-style-type: none">• Les patients traités à l'hydroxychloroquine devraient être avertis du risque d'hypoglycémie et des signes et symptômes cliniques qui lui sont associés afin qu'ils puissent les reconnaître et les faire traiter.• Les patients qui présentent des symptômes évocateurs d'hypoglycémie devraient faire vérifier leur glycémie, et la nécessité du traitement par l'hydroxychloroquine devrait être réexaminée au besoin.• Dans les cas d'hypoglycémie sévère, le traitement à l'hydroxychloroquine devrait être interrompu et un autre traitement devrait être envisagé.• Lorsque les patients utilisent l'hydroxychloroquine de façon concomitante avec des agents antidiabétiques, une diminution de la dose d'insuline ou des agents antidiabétiques peut être nécessaire. |

*L'indication pour Plaquenil a été abrégée aux fins du présent article. Pour une description complète, veuillez consulter la plus récente monographie de produit canadienne de Plaquenil dans la Base de données sur les produits pharmaceutiques à <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>.

David Duguay, PhD, Santé Canada

Références

1. *Plaquenil (sulfate d'hydroxychloroquine)* [monographie du produit]. Laval (QC): sanofi-aventis Canada Inc.; 2014.
2. Cryer PE, Davis SN. Chapitre 345. Hypoglycemia. Dans: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al, éditeurs. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18e éd. New York (NY): McGraw-Hill; 2012.
3. Cansu DU, Korkmaz C. Hypoglycaemia induced by hydroxychloroquine in a non-diabetic patient treated for RA. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(3):378-9.
4. Ünübol M, Ayhan M, Guney E. Hypoglycemia induced by hydroxychloroquine in a patient treated for rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2011;17(1):46-7.
5. Winter EM, Schrandt-van der Meer A, Eustatia-Rutten C, et al. Hydroxychloroquine as a glucose lowering drug. *BMJ Case Rep* 2011; Oct 28.

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.

Présentation de cas

Les cas canadiens récents sont choisis en fonction de leur gravité, de leur fréquence ou du caractère inattendu des effets. Les présentations de cas sont considérées comme des effets soupçonnés et visent à stimuler la notification d'effets indésirables soupçonnés semblables.

Interaction soupçonnée entre le ginkgo biloba et l'éfavirenz

Santé Canada a reçu une déclaration de cas publiée traitant d'une interaction médicament- plante potentielle entre l'éfavirenz (Sustiva) et un produit à base de ginkgo biloba. L'éfavirenz est un inhibiteur sélectif non nucléosidique de la transcriptase inverse qui est indiqué dans le traitement de l'infection par le VIH-1, en association avec d'autres agents antirétroviraux (ARV). On sait que l'éfavirenz interagit avec divers médicaments, aliments et produits de santé naturels (PSN).

Le cas concernait un homme de 41 ans infecté par le VIH et suivant un traitement ARV composé de zidovudine, de lamivudine et d'éfavirenz, avec une bonne suppression virale (< 50 copies/mL) depuis 10 ans¹. Les analyses de sang de routine avaient détecté une augmentation de la charge virale du VIH du patient (à 1350 copies/mL). Lorsqu'interrogé, l'homme a nié avoir manqué des doses. Toutefois, il a révélé qu'au cours des 2 derniers mois, il avait consommé quotidiennement des PSN comprenant de l'acide gras oméga-3, du calcium, du magnésium, de la vitamine D, une multivitamine, de l'huile de lin, de la rutine, et 300 mg par jour d'un produit non spécifié à base de ginkgo biloba. De plus, il avait utilisé périodiquement du marronnier d'Inde pour le traitement d'hémorroïdes.

Lorsque l'homme a cessé de prendre le produit à base de ginkgo biloba et le marronnier d'Inde, le VIH a été réprimé de nouveau par le même traitement ARV un mois plus tard. En s'appuyant sur une étude de cas publiée précédemment, une interaction médicament- plante similaire entre le ginkgo biloba et l'éfavirenz a été soupçonnée².

Les gens qui vivent avec le VIH/sida utilisent souvent une combinaison de produits de santé vendus sur ordonnance ou non, y compris des PSN. Les professionnels de la santé sont encouragés à rappeler aux patients de divulguer le nom de tous les produits de santé qu'ils utilisent, y compris les médicaments en vente libre et les PSN. Les interactions entre les médicaments et les PSN peuvent entraîner de graves effets indésirables et/ou atténuer les effets visés par les médicaments.

Santé Canada encourage la déclaration de tous les cas d'interaction soupçonnée, y compris les interactions qui se produisent suite à l'utilisation de produits pharmaceutiques, de PSN et de produits alimentaires, au Programme Canada Vigilance.

Références

1. Naccarato M, Yoong D, Gough K. A potential drug-herbal interaction between Ginkgo biloba and efavirenz. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic.)* 2012;11(2):98-100.
2. Wiegman DJ, Brinkman K, Franssen EJ. Interaction of Ginkgo biloba with efavirenz. *AIDS* 2009; 23(9):1184-5.

Sommaire trimestriel des avis à l'intention des professionnels de la santé et des consommateurs

(affichés entre le 25 février et le 26 mai 2014)

| Date* | Produit | Sujet |
|--------|---|--|
| 23 mai | Crème hydratante à l'igname sauvage Heartland Natural | Contient un ingrédient pharmaceutique sur ordonnance non déclaré |
| 23 mai | PMS-Losartan-HCTZ | Rappel : erreur d'étiquetage pour un lot |
| 16 mai | Chlorure de sodium Hospira à 0,9% pour irrigation, USP, 3000 mL, contenant flexible | Retrait d'un lot : risque potentiel de fuite |
| 16 mai | Lite Fit USA | Rappel d'un lot aux États-Unis |
| 14 mai | Inhibiteurs de la sérotonine servant à traiter les nausées et les vomissements | Risque de syndrome sérotoninergique |
| 13 mai | « Glande thyroïde » | La vente n'est plus autorisée |
| 13 mai | Treillis chirurgical | Complications associées à l'implantation transvaginale |
| 9 mai | Biolyse Pharma Corporation | Suspension de la licence en raison de graves préoccupations relatives à la fabrication |
| 9 mai | Marijuana à des fins médicales - Peace Naturals Project inc. | Rappel : présence, confirmée par des tests, de bactéries au-delà des limites acceptables dans un lot |

Suite à la page suivante ›

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.

Sommaire trimestriel des avis à l'intention des professionnels de la santé et des consommateurs

(affichés entre le 25 février et le 26 mai 2014)

| Date* | Produit | Sujet |
|----------------------|--|---|
| 7 mai | Morcellateurs électriques destinés à la chirurgie laparoscopique | Risque de dispersion de sarcomes utérins non soupçonnés |
| 7 mai | Temodal (témazolomide) | Risque de problèmes de foie |
| 22 & 25 avr | Benlysta (belimumab) | Cas signalés de leucoencéphalopathie multifocale progressive |
| 18 avr | Marijuana à des fins médicales - Greenleaf Medicinals | Rappel : problèmes avec les pratiques de production de l'entreprise qui pourraient avoir des répercussions sur un lot |
| 17 avr | Clinimix, solution injectable d'acides aminés Travasol à 5 % avec électrolytes dans du dextrose injectable à 16,6 %, 1 L | Rappel : particules trouvées dans la solution |
| 11 avr | Produits de santé non autorisés | Saisie dans des magasins « SVN FUEL » de Colombie-Britannique |
| 10 avr | Neupogen (filgrastim) et Neulasta (pegfilgrastim) | Risque de syndrome de fuite capillaire |
| 9 & 14 avr | Dispositif d'occlusion septal Amplatzer | Risque d'érosion |
| 9 avr | Céfazoline pour injection USP 1 g | Risque d'allongement du temps de reconstitution et de précipitation de la solution reconstituée |
| 9 avr | « L-Showm Weight Loss Pills » | Saisie du produit de santé non autorisé dans un magasin U-Box de Burnaby en Colombie-Britannique |
| 7 avr | Busulfex (busulfan) injectable 6 mg/mL | Potential de matière particulaire dans les flacons de 10 mL |
| 7 avr | Zelboraf (vémurafénib) | Troubles du foie |
| 5, 9 & 23 avr | Bicarbonate de sodium sous forme de concentré liquide Naturalyte | Rappel : risque de contamination bactérienne |
| 28 mars | Remeron / Remeron RD (mirtazapine) | Rythme cardiaque anormal |
| 26 mars | Imuran (azathioprine) ou Purinethol (mercaptopurine) | Lymphome T hépatosplénique |
| 26 mars | Contraceptifs oraux d'urgence | Nouvelles mises en garde concernant leur efficacité réduite chez les femmes au-delà d'un certain poids |
| 13 mars | Pompes à perfusion Hospira | Les nouvelles pompes intraveineuses ne sont toujours pas disponibles en raison de problèmes persistants de conception et de qualité |
| 11 mars | Bandelettes réactives pour glycémie FreeStyle d'Abbott | Peuvent donner de faux résultats avec certains appareils |
| 27 fév | Produits détoxifiants et laxatifs aux herbes Formule L1 et Cure Détox printemps-automne | Rappel : mentions de risques importantes manquantes sur l'étiquette |
| 25 février au 26 mai | Produits de l'étranger | 14 Alertes concernant les produits de l'étranger (APE) ont été affichées pendant cette période |

Les avis peuvent être consultés à l'adresse www.sante.gc.ca/medeffet.

*Date de diffusion. Cette date peut différer de la date d'affichage.

Bulletin canadien des effets indésirables

Santé Canada
Direction des produits de santé
commercialisés
Localisateur 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
Téléphone : 613-954-6522
Télécopieur : 613-952-7738

Équipe de rédaction

Patricia Carruthers-Czyzewski, BScPhm,
MSc (Rédactrice en chef)
Christianne Scott, BPharm, MBA
Jared Cousins, BSP
Hoa Ly, BSc
Emir Al-Khalili, RPh, BScPhm, MSc
Nicoleta Hosszu Ungureanu, MSc

Remerciements

Nous remercions Sally Pepper, RPh, BScPhm pour sa participation dans la production de ce numéro.

Des suggestions?

Vos commentaires sont importants pour nous. Dites-nous ce que vous pensez en communiquant avec nous à l'adresse mhpd_dpssc@hc-sc.gc.ca

Signaler les effets indésirables

Programme Canada Vigilance
Téléphone : 866-234-2345
Télécopieur : 866-678-6789
En ligne : www.sante.gc.ca/medeffet

Droit d'auteur

© 2014 Sa Majesté la Reine du Chef du Canada. Cette publication peut être reproduite sans autorisation à condition d'en indiquer la source en entier. Il est interdit de l'utiliser à des fins publicitaires. Santé Canada n'accepte pas la responsabilité de l'exactitude ou de l'authenticité des renseignements fournis dans les notifications.

En raison des contraintes de temps concernant la production de cette publication, les informations publiées peuvent ne pas refléter les informations les plus récentes.

ISSN 1499-9463, N° cat H42-4/1-24-3F

Also available in English