

Utilisation d'un timbre cutané dans la maladie d'Alzheimer Une nouvelle approche galénique

Brice Berdougo, Serge Gauthier

Résumé

Résumé du cas : Madame B., une dame de 65 ans, consulte pour des troubles de la mémoire apparus il y a un an. Elle est atteinte de la maladie d'Alzheimer au stade léger. On décide d'entreprendre l'administration de rivastigmine à raison de 1,5 mg par voie orale, deux fois par jour. Le mois suivant, on augmente la posologie à 3 mg deux fois par jour, ce qui déclenche des nausées et des diarrhées fréquentes. On diminue la posologie à 1,5 mg le matin et 3 mg le soir au souper, mais les effets indésirables persistent. On suggère alors l'utilisation des nouveaux timbres de rivastigmine.

Discussion : La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative caractérisée par une détérioration progressive des fonctions cognitives, qui cause un déclin fonctionnel et comportemental. Dans les premiers stades de la maladie, il est possible d'utiliser les inhibiteurs de la choline estérase. L'apparition de troubles gastro-intestinaux est fréquente à l'instauration de ces traitements, ce qui perturbe l'observance et peut conduire le patient à arrêter sa médication. La nouvelle forme galénique, le timbre cutané, peut permettre d'éviter ces problèmes.

Conclusion : Le timbre cutané s'avère une approche nouvelle intéressante pour les personnes âgées atteintes de démence.

Mots clés : timbre cutané, maladie Alzheimer, inhibiteurs de la cholinestérase, rivastigmine, observance

Présentation du cas

Une dame de 65 ans vient consulter en compagnie de son mari pour des troubles de la mémoire apparus un an plus tôt et se plaint plus particulièrement de ne pas retrouver des objets courants dans sa maison. Lors du bilan initial, on note que cette patiente a subi une intervention chirurgicale lombosacrée. La conduite d'un électromyogramme (EMG) a montré une radiculopathie motrice résiduelle postopératoire ainsi que la présence d'une neuropathie diabétique. Madame B. est traitée pour un diabète non insulino-dépendant (metformine 500 mg deux fois par jour), une hypercholestérolémie (pravastatine 40 mg, une fois par jour), une hypertension artérielle (ramipril 5 mg une fois par jour), un déficit en vitamine B12 (vitamine B12 1 mg IM, une fois par mois), et pour des douleurs ostéo-articulaires (celecoxib 200 mg, une fois par jour).

La patiente obtient des scores de 22/30 pour le *Mini Mental State Examination* (MMSE) et de 9/15 sur l'échelle du *Boston Naming*. Elle ne mentionne par ailleurs aucune difficulté dans la gestion quotidienne de son budget et des soins personnels. Notons que la sœur de cette patiente est atteinte de la maladie d'Alzheimer.

La patiente reçoit un diagnostic de maladie d'Alzheimer à un stade léger, et on décide d'entreprendre l'administration de rivastigmine à la dose initiale de 1,5 mg deux fois par jour. Un mois plus tard, comme la patiente tolère bien le traitement, on augmente la posologie à 3,0 mg deux fois par jour. Elle se plaint alors de nausées et de diarrhées fréquentes. On diminue donc la posologie à 1,5 mg le matin tout en maintenant la dose 3,0 mg pour le soir et on conseille à la patiente de prendre sa médication pendant les repas.

Malgré ces précautions, les troubles persistent. Depuis que sa sœur est atteinte de la maladie d'Alzheimer, la patiente se tient régulièrement informée des innovations thérapeutiques rapportées par la société Alzheimer du Canada. Elle souhaite alors essayer le timbre cutané de rivastigmine et voir si elle pourra tolérer les doses de sa médication sans effets indésirables.

Analyse du cas

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative caractérisée par une détérioration progressive des fonctions cognitives, qui cause un déclin fonctionnel et comportemental. Les symptômes initiaux touchent la mémoire récente (oublis de rendez-vous, de prise de médicaments), le langage (hésitations sur des mots courants, désintérêt pour les mots croisés), l'orientation (erreurs de dates, hésitations sur les itinéraires), le jugement (difficultés à équilibrer ses comptes), des troubles praxiques (difficulté à programmer le lecteur DVD, à utiliser la cuisinière) et des troubles des fonctions exécutives (difficulté à organiser un repas). Les changements pathologiques associés

Brice Berdougo, D.Pharm, MSc., est interne en pharmacie hospitalière à l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris

Serge Gauthier, MD, FRCPC, est neurologue et directeur de l'Unité de recherche sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées au Centre McGill d'études sur le vieillissement

à la MA comportent des dépôts d'amyloïde, des changements neuro-fibrillaires, une inflammation et la mort neuronale, menant à une atrophie du cerveau.

La MA est la cause la plus fréquente de démence chez la personne âgée. La prévalence de cette maladie est de 0,25 % parmi les personnes âgées de 65 ans et elle atteint jusqu'à 8,6 % des personnes de plus de 90 ans¹. Le diagnostic clinique est basé sur les antécédants (habituellement une personne proche en est touchée) et sur un examen physique comportant des évaluations neuropsychologiques de base, telles que le MMSE² et le Montréal Cognitive Assessment (MoCA)³.

Il existe actuellement deux classes de médicaments commercialisés pour traiter les symptômes de la MA. Les inhibiteurs de la cholinestérase (donépézil, rivastigmine, galantamine) sont utilisés aux stades légers à modérés de la maladie. Aux stades modérés à avancés, il est possible d'employer la mémantine, qui est un antagoniste non compétitif des récepteurs N-méthyl-D-aspartate, ainsi que le donépézil, qui est le seul présentement à avoir prouvé son efficacité lorsque la maladie a atteint un stade avancé.

Dans notre cas, la patiente est traitée par la rivastigmine. Il s'agit d'un médicament de la classe des inhibiteurs de la cholinestérase, indiqué pour les atteintes légères à modérées de la MA. Cette molécule se présente comme un inhibiteur pseudo-irréversible de l'acétylcholinestérase (AChE) et de la butyrylcholinestérase (BuChE). L'inhibition de ces enzymes conduit à une diminution de la dégradation de l'acétylcholine lorsque celle-ci se trouve dans la fente synaptique. L'objectif consiste à prolonger l'effet, puisque les voies cholinergiques sont davantage touchées au stade initial de la MA. La posologie usuelle de la rivastigmine est de 3 à 12 mg/j par voie orale en deux prises avec une augmentation progressive de la posologie toutes les quatre semaines. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie à la clairance de créatinine du patient.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés concernent la perte de poids, les troubles de la digestion, la perte de l'appétit, les nausées, les vomissements, les diarrhées et les vertiges. L'incontinence urinaire ainsi que des troubles d'origine cardiaque (hypertension, allongement de l'intervalle QT) sont plus rarement mentionnés. Pour les patients pesant moins de 50 kg, on recommande une augmentation très progressive des posologies afin de limiter l'apparition des effets indésirables⁴. Dans les études ayant servi à déterminer la fréquence d'apparition des effets indésirables, l'escalade des posologies est souvent plus rapide (entre 1,5 et 3 mg d'augmentation par semaine) que celle recommandée dans la pratique courante au Canada⁵.

La prise du médicament au cours des repas permet de ralentir l'absorption de la substance et de réduire les fluctuations plasmatiques, ce qui permet à un certain nombre

de patients d'améliorer la tolérance à la molécule. Dans le cas de notre patiente, cette mesure n'était pas suffisante pour réduire les effets indésirables et ne permettait pas d'atteindre la dose optimale de 12 mg/jour. Cette situation peut conduire le patient à cesser le traitement, non seulement en raison des effets secondaires difficilement supportables, mais aussi à cause de l'amélioration escomptée de son état cognitif qui n'est pas au rendez-vous. L'accès à une forme galénique du produit permet parfois de gérer de telles situations sans le recours à un autre inhibiteur de la cholinestérase.

Une option galénique, le timbre cutané

Le timbre cutané permet de délivrer un médicament à travers la peau jusque dans la circulation sanguine de manière régulière et continue. Il est ainsi possible de contourner le tractus gastro-intestinal, ce qui rend les paramètres pharmacocinétiques indépendants de la prise de nourriture et permet d'éviter l'effet du 1er passage hépatique⁶. De plus, une distribution régulière et continue du médicament permet de maintenir les concentrations sanguines à l'intérieur d'une fenêtre thérapeutique optimale. Ce mécanisme réduit les fluctuations importantes des concentrations sanguines qui, dans certains cas, génèrent les effets secondaires. L'efficacité se trouve enfin renforcée par une amélioration de l'observance.

Plusieurs formes de timbres sont déjà disponibles au Canada dans le cadre du traitement de la douleur (fentanyl), du sevrage tabagique (nicotine), de l'angine (nitroglycérine) et du traitement hormonal substitutif (estradiol).

Le nouveau timbre de rivastigmine est constitué d'une matrice polymérique. Le principe actif, la rivastigmine, est bien adapté à cette voie d'administration pour plusieurs raisons. Son faible poids moléculaire (<400Da) et sa nature amphiphile (association des propriétés lipophiles et hydrophiles) lui permettent de traverser facilement la peau pour atteindre la voie sanguine. Il est possible d'atteindre la dose optimale de traitement en une seule étape en passant du timbre de 5 cm² (4,6 mg/24 h) au timbre de 10 cm² (9,5 mg/24 h). Ce dernier

Figure 1 : Composition du timbre de rivastigmine



Couche extérieure colorée
• PET 23 µm

Matrice acrylique
• 30 % Principe actif
• 20 % Polybutylmethacrylate/
methylmethacrylate
• 49,9 % Copolymère acrylique
• 0,1 % Vitamine E

Matrice silicone
• 98,9 % Polymère de silicone
• 1 % Huile silicone
• 0,1 % Vitamine E

délivre une quantité de principe actif équivalente à la dose de 12 mg/j administrée par voie orale⁷.

D'un point de vue pharmacocinétique, les timbres de 10 cm² et les gélules de 6 mg deux fois par jour ont des aires sous la courbe (AUC) respectives non significativement différentes ($p=0,541$). Cependant, les timbres de 10 cm² possèdent un délai d'atteinte de la concentration plasmatique maximale (T_{max}) significativement plus élevée et une concentration plasmatique maximale (C_{max}) significativement plus basse (-70 %) que celle des gélules de 6 mg BID ($p<0,05$ pour les 2)⁸. À partir d'une étude réalisée sur 40 volontaires sains âgés de 40 à 80 ans, on a pu déterminer que le haut et le bas du dos, le thorax et le haut du bras représentent les meilleurs sites d'application du timbre en termes de biodisponibilité et de tolérance cutanée⁹. Cette étude a aussi révélé qu'il est préférable de modifier quotidiennement l'emplacement du timbre.

L'étude IDEAL (*Investigation transDremal Exelon in Alzheimer's disease*) a établi une comparaison entre les formes d'administration en gélules et en timbres, en termes d'efficacité, de sécurité d'utilisation et de tolérance^{10,11}. Cette étude, d'une durée de 24 semaines, a été réalisée en double aveugle. Les patients recevaient simultanément les deux formes galéniques sans savoir si elles contenaient le principe actif ou le placebo. En tout, 1195 patients atteints de MA au stade léger à modéré ont participé à la recherche. Leur moyenne d'âge était de 73 ans, et les 2/3 des participants étaient des femmes. Le score moyen MMSE à l'inclusion était égal entre les groupes (16 ± 3). L'étude possédait quatre bras de traitements : rivastigmine timbre 10 cm² (n=293), rivastigmine timbre 20 cm² (n=303), rivastigmine gélule 12 mg/j (n=297), placebo (n=302). Les posologies étaient augmentées toutes les quatre semaines de 3 mg par palier pour la forme gélule et de 5 cm² par palier pour la forme timbre. Les résultats mesurés concernaient la performance cognitive, l'impression globale de changement, l'attention, les activités de la vie quotidienne (AVQ), les symptômes neuropsychiatriques, l'adhésion du timbre à la peau, la satisfaction de la personne de soutien et sa préférence à utiliser le timbre ou les gélules.

En termes d'efficacité, on a observé une amélioration significative du fonctionnement global, cognitif (dont l'attention) et des AVQ dans le groupe de patients ayant utilisé le timbre de 10 cm² par rapport à ceux qui avaient reçu le placebo ($p<0,05$ pour chaque paramètre). La dose de 9,5 mg/24 h du timbre de 10 cm² se révèle de même efficacité que la dose orale de 12 mg, les deux formes d'administration reflétant une activité pharmacocinétique comparable⁷.

Le groupe recevant les timbres de 10 cm² a vu diminuer d'un tiers certains effets indésirables, comme les nausées (7,2 % vs 23,1 %) et vomissements (6,2 % vs 17,0 %), par rapport à celui qui recevait les gélules à raison de 12 mg/j, ce qui parle en faveur d'une meilleure tolérance gastro-intestinale. On n'a observé aucun trouble de type insomnie,

puisque le timbre était porté durant 24 h. La tolérance cutanée a été bonne, car seuls 2,3 % des patients portant des timbres de 10 cm² versus 0,3 % des placebos ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables de type cutané (érythème, prurit). L'adhésion des timbres à la peau était très bonne, 96 % d'entre eux sont restés collés pendant 24 h. Il faut tenir compte du fait que l'étude a été conduite dans 21 pays, dont certains pays chauds et tropicaux (Chili, Guatemala, Israël, Corée, Mexique, Pérou) et que les patients avaient le droit de se laver normalement.

L'opinion des personnes de soutien a également été recueillie durant l'étude. D'un point de vue quantitatif, 72 % de celles-ci préfèrent le timbre aux gélules. Par ailleurs, d'un point de vue qualitatif, elles ont estimé que le timbre permettait non seulement une diminution de leur charge de travail et de stress associé à la prise en charge du patient, mais également une administration plus facile à programmer¹².

À la suite de cette étude, on a émis des recommandations de posologie pour l'utilisation des timbres de rivastigmine. La dose orale journalière prescrite détermine le timbre que l'on peut utiliser en substitution. Pour des posologies inférieures ou égales à 6 mg, le timbre de 4,6 mg/24 h (5 cm²) est indiqué. Pour des posologies allant de 6 à 12 mg, il est nécessaire d'utiliser le timbre de 9,5 mg/24 h (10 cm²). Pour toute augmentation de la posologie, on doit respecter un délai minimum de quatre semaines.

Retour sur le cas

La proposition de remplacer la médication orale par le timbre cutané a été faite à la patiente. La médication orale est interrompue pendant une semaine. Pendant le 1er mois, la patiente reçoit le timbre de 4,6 mg/24 h (5 cm²), puis, le mois suivant, celui de 9,5 mg/24 h (10 cm²). Elle tolère bien les deux doses de timbre, mais certaines nausées occasionnelles subsistent à la prise de la dose plus élevée (équivalente à 12 mg par jour par voie orale), et elle démontre une amélioration de ses fonctions cognitives. Elle est satisfaite du traitement et se sent plus alerte ; son MMSE est passé de 23 à 25/30.

Discussion

La présence d'effets indésirables gastro-intestinaux chez notre patiente l'empêche d'atteindre la posologie optimale de rivastigmine et peut la dissuader de poursuivre le traitement. Les modifications trop rapides de la posologie peuvent être à l'origine de ces effets. Celle-ci est passée de 3 mg à 6 mg de rivastigmine par voie orale, répartis en deux prises journalières. Une augmentation plus progressive aurait pu être envisagée de manière à proposer une prise par voie orale de 1,5 mg matin, midi et soir. Cependant, même si les schémas d'administration en trois prises ont montré une meilleure maîtrise des effets indésirables¹³, les avantages réels doivent être nuancés. En effet, une diminution de l'observance du patient est prévisible quand le

nombre de prises quotidiennes augmente. L'administration de la forme de rivastigmine buvable aurait pu constituer une autre option, puisque la posologie aurait été ajustée de 0,5 mg en 0,5 mg. Cependant, un plan de prise trop complexe ne peut que nuire à l'application correcte du traitement et ne pourrait être envisagé que dans le cadre d'un protocole thérapeutique précis, géré par une équipe de soins hospitalière. Le timbre de rivastigmine n'est pour l'instant couvert par aucun régime d'assurances publiques (pas non plus par la Régie de l'assurance maladie du Québec)^{14,15}.

D'autre part, l'utilisation de la forme timbre permet d'éviter les fluctuations rapides des concentrations plasmatiques et de maîtriser plus adéquatement les effets indésirables, qui sont la cause la plus fréquente d'arrêt du traitement à la rivastigmine¹⁶. De plus, avec un meilleur profil de tolérance, il devient possible d'envisager l'administration de doses supérieures à 12 mg/j si le patient le nécessite, puisque l'efficacité de la rivastigmine dépend de la dose⁸.

Par ailleurs, l'utilisation d'une forme à prise quotidienne unique permet de diminuer le risque d'oubli de la prise du médicament, la régularité étant plus importante pour les malades atteints de la maladie d'Alzheimer que pour la population en général du même âge¹⁷. À la différence d'un traitement par voie orale, la présence du timbre permet également d'apporter une sécurité visuelle de prise pour le patient et la personne de soutien. Cette sécurité augmente du fait qu'il est possible d'écrire sur le timbre la date du jour de la pose¹⁷.

Enfin, les personnes de soutien ayant eu recours au timbre ont en grande majorité exprimé leur satisfaction vis-à-vis de cette forme. Elles ont expliqué que l'utilisation en était simple et permettait une meilleure planification des soins à donner. Certains patients et personnes de soutien font ainsi l'administration du timbre au moment de la toilette matinale. Ils ont alors l'occasion de voir le timbre précédent et pensent à le renouveler sans devoir s'inquiéter d'une prise alimentaire concomitante. La prise de la médication sous forme de timbre présente également l'intérêt de la continuité du traitement lorsque des troubles de la déglutition apparaissent. Elle permet aussi à la personne de soutien de pouvoir administrer facilement la médication quand, aux stades avancés de la MA, le patient cesse de coopérer.

Une observance optimale a, dans un premier temps, des conséquences directes sur le maintien des fonctions cognitives et sur la qualité de vie des patients atteints de MA. Elle permet, dans un second temps, de retarder l'entrée en institution du patient¹⁸ et de diminuer les coûts de prise en charge associés à cette maladie¹⁹.

Conclusion

On ne dispose que d'une faible palette de traitements symptomatiques de la maladie d'Alzheimer permettant de ralentir la progression de la pathologie. L'efficacité de ces traitements est étroitement liée à l'observance du patient et à la maîtrise des effets indésirables. De plus, l'altération progressive des fonctions cognitives confère à la personne de soutien un rôle important dans le maintien de la qualité de vie du malade et la maîtrise de l'adhésion au traitement. C'est pourquoi les timbres apparaissent comme une approche nouvelle pour les pathologies neurologiques chroniques de la personne âgée du fait qu'ils sont faciles à utiliser et présentent moins d'effets indésirables que leur équivalent sous forme orale.

Pour toute correspondance :
Brice Berdougou
McGill Centre for Studies in Aging
6825 Lasalle Boulevard
Verdun (Québec) H4H 1R3
Téléphone : 514 766-1009
Télécopieur : 514 888-4050
Courriel : brice.berdougou@gmail.com

Abstract

Case summary: Mrs. B is a 65-year-old lady who presents with memory impairment that started a year ago. She has mild Alzheimer's disease. We decided to administer oral rivastigmine dosed at 1.5 mg twice daily. The following month, we increased the dose to 3 mg twice daily at which point she developed nausea and frequent diarrhea. We then decreased the dose to 1.5 mg in the morning and to 3 mg in the evening at supertime, but the adverse reactions persisted. We then suggested the use of new rivastigmine patch.

Discussion: Alzheimer's disease is a neurodegenerative disease characterized by a progressive deterioration of cognitive function causing a functional and behavioral decline. In the early stages of the disease, it is possible to use cholinesterase inhibitors. After beginning treatment, gastrointestinal problems are frequent and can affect compliance, which can lead to discontinuation of the drug. The transdermal patch is a new dosage form that can help avoid these problems.

Conclusion: The transdermal patch represents a novel and interesting approach to dementia in the elderly.

Key words: transdermal patch, Alzheimer's disease, cholinesterase inhibitors, rivastigmine, compliance.

Références

1. Launer L. Pathophysiology: an epidemiological perspective. Dans: Gauthier S, rédacteur. Clinical diagnosis and management of Alzheimer disease. 3rd ed. London: Informa Healthcare. 2007. p. 27-36.
2. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975;12:189-98.
3. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I et coll. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc 2005;53:695-9.
4. MICROMEDEX Healthcare Series. <http://www.thomsonhc.com>
5. Gauthier S, Emre M, Farlow MR, Bullock R, Grossberg GT, Potkin SG. Strategies for continued successful treatment of Alzheimer's disease: switching cholinesterase inhibitors. Curr Med Res Opin 2003;19:707-14.
6. Oertel W, Ross JS, Eggert K, Adler G. Rationale for transdermal drug administration in Alzheimer disease. Neurology 2007;69(4 Suppl 1):S4-9.
7. Lefevre G, Sedek G, Jhee SS, Leibowitz MT, Huang HL, Enz A et coll. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Novel Daily Rivastigmine Transdermal Patch Compared With Twice-daily Capsules in Alzheimer's Disease Patients. Clin Pharmacol Ther 2008;83:106-14.
8. Cummings J, Lefevre G, Small G, Appel-Dingemans S. Pharmacokinetic rationale for the rivastigmine patch. Neurology 2007;69(4 Suppl 1):S10-3.
9. Lefevre G, Sedek G, Huang HL, Saltzman M, Rosenberg M, Kiese B et coll. Pharmacokinetics of a rivastigmine transdermal patch formulation in healthy volunteers: relative effects of body site application. J Clin Pharmacol 2007;47:471-8.
10. Winblad B, Cummings J, Andreasen N, Grossberg G, Onofrij M, Sadowsky C et coll. A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease—rivastigmine patch versus capsule. Int J Geriatr Psychiatry 2007;22:456-67.
11. Winblad B, Grossberg G, Frolich L, Farlow M, Zechner S, Nagel J et coll. IDEAL: a 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease. Neurology 2007;69(4 Suppl 1):S14-22.
12. Blesa R, Ballard C, Orgogozo JM, Lane R, Thomas SK. Caregiver preference for rivastigmine patches versus capsules for the treatment of Alzheimer disease. Neurology 2007;69(4 Suppl 1):S23-8.
13. Feldman HH, Lane R. Rivastigmine: a placebo controlled trial of twice daily and three times daily regimens in patients with Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78:1056-63.
14. Société Alzheimer Canada. <http://www.alzheimer.ca>
15. Santé Canada: Base de données sur les produits pharmaceutiques. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/databasdon/index_f.html
16. Frankfort SV, Appels BA, de Boer A, Tulner LR, van Campen JP, Koks CH et coll. Discontinuation of rivastigmine in routine clinical practice. Int J Geriatr Psychiatry 2005;20:1167-71.
17. Small G, Dubois B. A review of compliance to treatment in Alzheimer's disease: potential benefits of a transdermal patch. Curr Med Res Opin 2007;23:2705-13.
18. Becker M, Andel R, Rohrer L, Banks SM. The effect of cholinesterase inhibitors on risk of nursing home placement among medicaid beneficiaries with dementia. Alzheimer Dis Assoc Disord 2006;20:147-52.
19. Harada AS, Vanderplas AM. The effect of adherence to Alzheimer's disease treatment on healthcare costs in managed care. Poster presented at the International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research 11th Annual International Meeting, Philadelphia, PA, May 20-24. 2006.

FORMATION CONTINUE



26 septembre 2008 — Journée de formation GASTROLOGIE-HÉPATOLOGIE

- Lieu : Montréal
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou www.apesquebec.org



2 et 7 octobre 2008 — Soirées de formation en ONCOLOGIE

- Lieu : 2 octobre, Montréal – 7 octobre, Québec
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou www.apesquebec.org



26 octobre 2008 — Journée de formation MYTHES OU RÉALITÉS

- Lieu : Québec
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou www.apesquebec.org



12 au 14 novembre 2008 — Organiser le quotidien, planifier l'avenir — Séminaire administratif

- Lieu : Grand Lodge, Tremblant
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou www.apesquebec.org