

par Emmanuèle Garnier

### Intolérance au glucose et maladies cardiovasculaires

#### les bienfaits de l'acarbose



Le Dr Jean-Louis Chiasson.

Avant même de devenir diabétiques, les patients ayant une intolérance au glucose sont déjà menacés par les maladies cardiovasculaires. Cependant, la prise d'acarbose (Prandase®) pourrait réduire de moitié leur risque d'en être frappés, révèlent le Dr **Jean-Louis Chiasson**, du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), et ses collaborateurs dans le

*Journal of the American Medical Association*<sup>1</sup>.

« Nous avons effectué la première étude prospective d'intervention qui démontre que l'hyperglycémie postprandiale est liée aux maladies cardiaques et à l'apparition du diabète », explique le Dr Chiasson, chef du Groupe de recherche sur le diabète et la régulation métabolique du Centre de recherche du CHUM.

L'an dernier, le chercheur et son équipe ont prouvé que l'acarbose pouvait réduire de 36 % le risque d'apparition du diabète pendant une période de trois ans chez des patients intolérants au glucose<sup>2</sup>. Leur essai clinique comportait également deux points d'aboutissement secondaires, soit l'apparition de maladies cardiovasculaires et d'hypertension. Et ces paramètres aussi se sont révélés intéressants. La société Bayer, qui a financé l'essai clinique, n'a joué aucun rôle direct dans sa conception, dans l'analyse des données, ni dans la rédaction de l'article.

#### Atteints avant de devenir diabétiques

L'étude dirigée par le Dr Chiasson a été menée dans neuf pays, dont le Canada. Les patients, âgés en moyenne de 55 ans, devaient présenter une intolérance au glucose et une glycémie à jeun entre 5,5 mmol/l et 7,8 mmol/l. Parmi les sujets randomisés, 682 ont pris 100 mg d'acarbose trois fois par jour, au début de chaque repas, et 686, un placebo.

Au cours d'un suivi moyen de 3,3 ans, 2,2 % des participants prenant de l'acarbose et 4,7 % des sujets témoins ont été victimes d'un problème cardiovasculaire grave : maladie coronarienne, mort due à un trouble cardiovasculaire, insuffisance cardiaque congestive, problème vasculaire cérébral ou maladie vasculaire périphérique. Le médicament a ainsi réduit de 49 % l'apparition de ces troubles. La différence tenait en particulier aux taux d'infarctus du myocarde qui étaient beaucoup moins élevés chez les sujets traités.

Donnée révélatrice, dans 72 % des cas, les sujets qui ont souffert d'un trouble cardiovasculaire n'étaient pas encore diabétiques. « Cela signifie que la baisse du taux de maladies cardiovasculaires a été obtenue en prévenant

## ÉCHOGRAPHIES CE MOIS-CI

<i>Intolérance au glucose et maladies cardiovasculaires les bienfaits de l'acarbose .....</i>	14
<i>Fibrillation auriculaire et warfarine un RIN supérieur à 2 réduit la gravité des AVC .....</i>	15
<i>Cancer du sein réduction du risque de rechute grâce au létrozole .....</i>	18
<i>L'étude sur un million de femmes hormonothérapie et cancer du sein .....</i>	22
<i>Tatouage temporaire et séquelles... permanentes .....</i>	24
<i>Mises en garde</i>	
<i>l'Effexor et les idées suicidaires chez les enfants .....</i>	26
<i>Serevent et les risques de décès dus à l'asthme .....</i>	26
<i>la LinNefazodone retirée du marché canadien .....</i>	28
<i>Au tableau d'honneur</i>	
<i>le Dr Richard Boulé honoré par le CMFC .....</i>	28
<i>AMLFC : prix décernés au cours du 75<sup>e</sup> congrès .....</i>	165

1. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et coll. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003 ; 290 : 486-94.

2. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R et coll. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002 ; 359 : 2072-7.

l'hyperglycémie post-prandiale et non en freinant l'apparition du diabète », souligne le Dr Chiasson.

La prise de l'antidiabétique a également réduit l'incidence de l'hypertension. Ainsi, 34 % des sujets témoins normotensifs sont devenus hypertendus, ce qui n'a été le cas que de 24 % des patients normotensifs traités avec l'acarbose. Le médicament a d'ailleurs abaissé significativement la pression systolique et diastolique moyenne du groupe expérimental tout au cours de l'étude.

### Le stress oxydatif

Par quel mécanisme l'acarbose a-t-il pu réduire de moitié le taux de complications cardiovasculaires ? « On pense que tout est lié à l'hyperglycémie post-prandiale. Il est démontré qu'elle crée un stress oxydatif, un facteur qui jouerait un rôle important dans le développement de l'hypertension et de l'athérosclérose, et donc des maladies cardiovasculaires. » En outre, tout au cours de l'étude, plusieurs facteurs de risque se sont atténués chez les patients sous acarbose : diminution du poids, baisse de la pression sanguine et réduction de la glycémie deux heures après un repas et du taux de triglycérides.

L'acarbose ne sera néanmoins pas la solution pour tous les patients intolérants au glucose. Environ 30 % des participants qui y recouraient ont abandonné prématurément l'étude, alors que dans le groupe témoin seulement 18 % l'ont quittée. La raison la plus fréquemment invoquée : les problèmes gastro-intestinaux, tels que les flatulences, la diarrhée et les douleurs abdominales.

Faut-il maintenant tenter de dépister et de traiter les personnes présentant une intolérance au glucose ? La mesure pourra être envisagée bientôt pour prévenir le diabète et, on l'espère, les maladies cardiovasculaires. « Le nombre total de patients victimes de problèmes cardiovasculaires n'était que de 47, soit 32 sujets dans le groupe témoin et 15 dans celui qui prenait de l'acarbose. Il faut donc être prudent quand on interprète ces données, précise le Dr Chiasson. Par contre, en ce qui concerne l'effet du médicament sur la diminution du nombre de cas de diabète, les résultats, qui ont fait l'objet d'une publication précédente, sont très significatifs. Il n'y a cependant pas encore de recommandations concernant le dépistage et le traitement des sujets ayant une intolérance au glucose. Il faut donc attendre. »

## Fibrillation auriculaire et warfarine

### un RIN supérieur à 2 réduit la gravité des AVC

On savait que chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire, un rapport international normalisé (RIN) supérieur à 2 diminuait l'incidence des accidents vasculaires cérébraux (AVC). Mais il ferait plus. Il réduirait aussi la gravité des AVC quand ils se produisent et abaisserait le risque de décès à court terme. À l'opposé, un RIN inférieur à 2 multiplierait par 3,4 le risque de décès dans le mois qui suit l'accident vasculaire.

Des chercheurs américains, la Dr<sup>re</sup> Elaine Hylek et ses collaborateurs, qui publient leurs résultats dans le *New England Journal of Medicine*, ont étudié rétrospectivement l'incidence des AVC ischémiques dans une cohorte de 13 559 patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire<sup>1</sup>. En consultant des banques de données sur l'hospitalisation, ils ont repéré 596 cas d'AVC.

Comment s'étaient produits les AVC ? Quels médicaments prenaient alors les patients ? L'équipe de la Dr<sup>re</sup> Hylek s'est aperçue, en consultant les dossiers médicaux des malades, que 32 % des problèmes sont survenus chez des sujets sous warfarine, 27 % chez des patients qui prenaient de l'aspirine et 42 % chez les participants qui n'étaient traités par aucun des deux médicaments. Les sujets avaient en moyenne 78 ans.

Chez les patients sous anticoagulothérapie, le niveau du RIN semblait jouer un rôle particulièrement important. Lorsqu'il était inférieur à 2 à l'arrivée à l'hôpital, la probabilité que l'AVC se révèle grave ou mortel était de 15 %, soit un risque trois fois plus élevé que si le RIN avait été de 2 ou plus. En outre, entre 1,5 et 1,9, le rapport international normalisé ne protégeait pas davantage que lorsqu'il était en dessous de 1,5. Les sujets de l'étude frappés d'un AVC sous warfarine se sont d'ailleurs retrouvés au moment de leur admission avec des RIN dont la médiane n'était que de 1,7.

Par comparaison, quel était l'effet de l'aspirine ? Le

1. Hylek EM, Go AS, Chang Y et coll. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 1019-26.

taux d'AVC graves ou de décès à l'hôpital des malades qui en prenaient était de 13 %, un pourcentage près de celui des sujets dont le RIN se situait en dessous de 2.

### **Les faibles risques d'hémorragies intracrâniennes**

« L'étude de la D<sup>re</sup> Hylek nous confirme qu'il faut donner une anticoagulothérapie adéquate aux patients pour qu'ils atteignent un RIN de 2 ou plus. Jusqu'à présent, bien des médecins se montraient réticents à le faire à cause du risque d'hémorragies. Les patients victimes de fibrillation auriculaire sont âgés et donc plus susceptibles de tomber, de faire des erreurs dans la posologie ou de manquer leurs rendez-vous. Mais malgré ces considérations, les sujets de l'étude ont bénéficié de la prise de warfarine pendant au moins 30 jours », indique la D<sup>re</sup> **Louise-Hélène Lebrun**, neurologue responsable de la nouvelle Unité des maladies vasculaires cérébrales du Centre hospitalier de l'Université de Montréal.

Chez ses patients, la spécialiste cherche à obtenir un RIN aux alentours de 2,5. « Viser 2 est la meilleure façon d'arriver à une valeur moyenne de 1,7. Il est difficile d'obtenir un RIN stable en utilisant la warfarine. » Et le risque d'hémorragie intracrânienne ? Il ne s'est pas accru chez les sujets de l'étude dont le RIN ne dépassait pas 3,9.

### **Le dépistage chez les personnes âgées**

Les données de la D<sup>re</sup> Hylek révèlent également un fait troublant : plus du tiers des sujets frappés d'un AVC n'étaient pas traités. Chez ces patients, qui ne prenaient ni aspirine ni warfarine, 24 % sont décédés au cours des 30 jours suivant l'AVC. Par comparaison, le taux de mortalité pendant le premier mois était de 16 % dans le groupe prenant de la warfarine et dont le RIN était inférieur à 2 et de 6 % chez ceux dont il était supérieur à 2.

Selon la D<sup>re</sup> Lebrun, le dépistage de la fibrillation auriculaire chez les personnes âgées est importante, car ce sont les patients les plus touchés par cette maladie. « Il faut leur faire passer un bon questionnaire et un monitoring cardiaque. Quand on découvre un patient atteint de fibrillation auriculaire, il faut lui prescrire une anticoagulothérapie, même s'il n'a pas encore subi d'AVC. »

L'étude américaine a cependant quelques faiblesses : outre le fait qu'elle soit rétrospective, le suivi des patients

y est très court. « Les complications hémorragiques que l'on voit dans la pratique n'apparaissent habituellement pas au cours des 30 premiers jours », indique la D<sup>re</sup> Lebrun. Néanmoins, l'étude apporte des informations importantes. « Son intérêt réside dans le fait que les sujets venaient de la population générale et n'avaient pas été étroitement sélectionnés.

Les participants d'un essai clinique sont souvent beaucoup plus motivés que l'ensemble des patients. On se demande ainsi toujours si les conclusions sont applicables dans nos cabinets. » ❧



Photo : Luc Lauzière.

La D<sup>re</sup> Louise-Hélène Lebrun.

## **Cancer du sein**

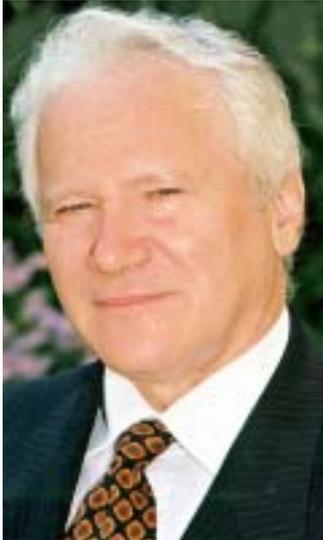
### **réduction du risque de rechute grâce au létrozole**

Les femmes qui ont été victimes d'un cancer du sein hormonodépendant pourraient réduire leur risque de rechute après un traitement standard de cinq ans au tamoxifène en recourant au létrozole (Femara®), un inhibiteur de l'aromatase. Cette molécule diminue de 43 % le taux de récurrence au cours d'une période de deux ans et demi.

Actuellement, le létrozole est indiqué comme traitement de première intention chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé. Mais dorénavant, la molécule pourrait également prendre la relève du tamoxifène. Pendant les cinq premières années du traitement, ce dernier diminue de 47 % le risque de rechute du cancer. Ensuite, il faut en cesser l'utilisation. Toutefois, la menace du cancer plane encore sur les patientes. C'est là que le létrozole pourrait entrer en jeu.

### **De nombreuses femmes concernées**

Le chercheur canadien **Paul Goss**, de Toronto, et ses



Le Dr André Robidoux.

collègues ont comparé l'effet du létrozole à un placebo dans une étude dont les résultats sont publiés dans le *New England Journal of Medicine*<sup>1</sup>. Ils ont recruté 5187 femmes qui, après avoir été traitées pour un cancer du sein, avaient reçu une thérapie adjuvante par le tamoxifène pendant environ cinq ans. Les participantes ont été réparties au hasard soit dans un groupe prenant quotidiennement 2,5 mg

de létrozole, soit dans un autre recevant un placebo.

Dès la première analyse intermédiaire, l'essai clinique a été cessé devant les avantages évidents du létrozole. Après un suivi moyen de 2,4 ans, 132 récurrences sont survenues dans le groupe témoin, mais seulement 75 chez les patientes traitées par le létrozole, soit une réduction d'un peu plus de 40 %. Le taux de survie sans maladie a été évalué, sur quatre ans, à 93 % dans le groupe expérimental et à 87 % chez les participantes qui recevaient le placebo.

« Cette étude est importante. Les femmes ménopausées qui ont été opérées pour un cancer du sein hormonodépendant, puis qui ont reçu pendant cinq ans du tamoxifène représentent la moitié des patientes traitées pour cette maladie », explique le **Dr André Robidoux**, titulaire de la chaire Banque Scotia de diagnostic et de traitement du cancer du sein, à l'Université de Montréal.

### La durée optimale de la thérapie ?

L'interruption prématurée de l'essai clinique a l'inconvénient de laisser en plan des questions importantes. « Quelle est la durée optimale du traitement ? Qu'arrive-t-il après deux ans et demi si l'on décide d'y mettre fin, car les avantages du létrozole n'ont été prouvés que pour cette période ? », demande le

Dr Robidoux, aussi chirurgien-oncologue au Centre hospitalier de l'Université de Montréal.

Les effets à long terme du létrozole restent également inconnus. « Ce médicament supprime la production d'œstrogènes. On ignore s'il pourrait, de ce fait, accroître le risque de fracture ou de complications liées à l'ostéoporose, avoir une incidence sur le plan cardiovasculaire ou nuire à la qualité de vie des patientes. »

Au cours des 2,4 ans qu'a duré l'étude, les résultats ont seulement montré que les femmes sous létrozole avaient plus de bouffées de chaleur, d'arthrite, d'arthralgies et de myalgies que les sujets témoins, mais moins de saignements vaginaux. En ce qui concerne l'ostéoporose, le nombre de nouveaux diagnostics n'était pas statistiquement différent dans les deux groupes.

### L'avenir serait aux inhibiteurs de l'aromatase

L'étude du Dr Goss pourrait n'être qu'une partie du plus en plus complexe protocole de traitement du cancer du sein. Une thérapie à la carte se dessine maintenant pour les patientes.

Qu'en est-il des femmes non ménopausées traitées pour un cancer du sein hormonodépendant ? Elles continueront à prendre du tamoxifène. Le létrozole ne peut leur être prescrit. Celles qui ont des récepteurs hormonaux HER2 ? Elles recevront un inhibiteur de l'aromatase, médicament plus efficace dans leur cas que le tamoxifène. Pour les patientes ménopausées qui ont terminé un traitement de cinq ans par le tamoxifène ? Le létrozole semble indiqué, selon les résultats qui viennent d'être publiés.

Et pour les femmes ménopausées qui ont récemment été opérées pour un cancer du sein ? « Elles reçoivent actuellement du tamoxifène, mais je prévois un changement majeur d'ici un an. On leur prescrira d'emblée un inhibiteur de l'aromatase. L'anastrozole, un médicament de la même famille, semble encore plus efficace en première ligne que le tamoxifène », explique le Dr Robidoux. Le chercheur contribue d'ailleurs à une étude où les patientes reçoivent l'anastrozole dès le début ou après une thérapie de cinq ans par le tamoxifène. L'essai clinique se poursuit depuis déjà quatre ans.

Les inhibiteurs de l'aromatase pourraient, par ailleurs, être aussi appelés à jouer un rôle important dans la prévention du cancer du sein. Le Dr Robidoux collabore

1. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et coll. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med*. 9 octobre 2003. <http://content.nejm.org>

à l'étude STAR, un important essai clinique auquel participeraient 19 000 femmes ménopausées ayant un risque élevé de devenir victimes d'un cancer du sein. L'étude doit comparer l'efficacité du tamoxifène à celle du raloxifène pour réduire l'incidence du cancer chez ces femmes. Pour plus de renseignements : (514) 849-SEIN. ❧

## **L'étude sur un million de femmes**

### **hormonothérapie et cancer du sein**

Un million de femmes. Une cohorte de un million de femmes ménopausées dont la moitié a pris des hormones substitutives. Résultats ? L'hormonothérapie serait encore une fois associée à une augmentation du risque d'apparition de nouveaux cancers du sein. Les données montrent, en outre, qu'aucune formule n'est totalement sûre : ni les œstrogènes seuls, ni une association œstrogénoprogestative.

La *Million Women Study*, une étude d'observation britannique publiée dans le *Lancet*, comptait 1 084 110 femmes âgées initialement de 50 ans à 64 ans<sup>1</sup>. Elles ont fourni, dans un questionnaire, diverses informations, dont celles concernant leur emploi de l'hormonothérapie substitutive. La moitié des participantes utilisait ce traitement ou y avait eu recours. Ces femmes ont ensuite fait l'objet d'un suivi qui devait révéler l'incidence des cancers du sein et des décès dus à cette maladie.

#### **Aucune forme ne serait totalement sûre**

Les résultats de l'étude sont instructifs : les femmes qui recouraient aux hormones au moment du recrutement avaient 66 % plus de risques d'avoir ultérieurement un cancer du sein et une probabilité de 22 % plus élevée de mourir de cette maladie. Il y a ainsi eu 3202 cas de tumeur maligne du sein chez les 285 987 (1,1 %) sujets qui suivaient l'hormonothérapie, mais seulement 2894 cas sur les 392 757 (0,74 %) femmes qui n'en avaient jamais reçue une. La maladie a été

diagnostiquée en moyenne 1,2 an après le recrutement. Il y a toutefois une bonne nouvelle pour les femmes qui avaient déjà eu recours aux hormones, mais qui n'en prenaient plus au moment de l'étude : elles n'étaient pas plus exposées au cancer du sein que si elles n'en avaient jamais utilisées.

Aucune forme d'hormonothérapie ne mettrait à l'abri. Si le risque doublait chez les femmes qui prenaient des œstrogènes et un progestatif, il s'accroissait quand même de 30 % chez celles qui utilisaient seulement des œstrogènes, et de 45 % chez les femmes qui recouraient à la tibolone (un stéroïde synthétique ayant des effets à la fois progestatifs, androgéniques et œstrogéniques).

Aucun mode d'administration ne serait totalement sûr. Le risque relatif était de 1,32 pour les préparations orales, de 1,24 pour les préparations transdermiques et de 1,65 pour les implants d'œstrogènes.

La durée de l'hormonothérapie influencerait également sur le risque de cancer. La prise d'hormones pendant cinq ans a entraîné 1,5 cas de cancers du sein de plus par 1000 femmes chez les utilisatrices d'œstrogènes seuls et six cas additionnels chez celles qui prenaient une association œstroprogestative. Par contre, lorsque le traitement a été suivi pendant 10 ans, le nombre de cancers du sein supplémentaires a grimpé à cinq par 1000 femmes avec les œstrogènes, et à 19 avec la bithérapie.

#### **La plus petite dose possible**

« L'étude renforce l'idée qu'on ne doit se servir de l'hormonothérapie que pour traiter les symptômes de la ménopause, comme les bouffées de chaleur. Il faut y recourir à la plus petite dose possible et le moins longtemps possible », conclut la **D<sup>re</sup> Ginette Martin**, chirurgienne-oncologue au Centre hospitalier de l'Université de Montréal.

Certaines femmes se sentent rassurées parce qu'elles



La D<sup>re</sup> Ginette Martin.

1. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003 ; 362 : 419-27.



Le D<sup>r</sup> André Lalonde.

prennent des œstrogènes seuls ou qu'elles utilisent une préparation transdermique, explique la spécialiste, qui n'a jamais été une grande fervente de l'hormonothérapie. « Cette étude nous confirme qu'il faut être prudent quand on recourt aux hormones. Il ne faut pas se méfier que de l'association œstrogènes-progestatif. » La *Million Women Study* n'est-elle toutefois pas qu'une étude

d'observation ? « Si, mais elle porte sur une gigantesque cohorte. Si ses résultats avaient été diffusés seuls, ils n'auraient pas eu le même effet qu'ils ont maintenant, après la publication de ceux de la *Women's Health Initiative* (WHI). Ces nouvelles données apportent de l'eau au moulin », explique la D<sup>re</sup> Martin.

### **Certaines femmes seulement seraient touchées ?**

Le D<sup>r</sup> **André Lalonde**, vice-président de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC), n'est pas ébranlé par la nouvelle étude. Il lui oppose une autre recherche<sup>2</sup>. « Une grande étude américaine a démontré que les contraceptifs oraux pris pendant 15 à 20 ans n'augmentaient pas le risque de cancer du sein. Pourtant, ces médicaments contiennent, pour la majorité, des doses d'œstrogènes 20 fois plus élevées que l'hormonothérapie. »

Le spécialiste estime que le lien entre le cancer du sein et l'hormonothérapie n'a pas encore été prouvé de manière irréfutable. Néanmoins, tout comme la SOGC, il est prudent. « Nous reconnaissons qu'il peut y avoir des risques. Il faut donc être certain que les patientes à qui l'on prescrit des hormones n'ont pas d'antécédents familiaux et passeront des mammographies régulièrement. » La Société ne conseille d'ailleurs l'hormonothérapie œstroprogestative que pendant une

période maximale de quatre ans et recommande de réévaluer ensuite la pertinence du traitement.

Le D<sup>r</sup> Lalonde estime, par ailleurs, que l'article du *Lancet* n'est pas très clair sur certains points. « Il ne donne pas la stratification des participantes. Combien de ces femmes faisaient de l'exercice ? Combien étaient obèses ? Combien avaient eu une ménopause tardive ? J'aimerais bien revoir les données selon ces différents critères. »

Mais ce risque de cancer du sein qui perce dans des études comme la WHI et la *Million Women Study* concerne-t-il vraiment toutes les femmes ? Il pourrait en réalité n'en toucher que certaines, avancent tant la D<sup>re</sup> Martin que le D<sup>r</sup> Lalonde. « Actuellement, on ne dispose pas de moyens pour déceler ces patientes. On ne connaît pas non plus le mécanisme en jeu. Est-ce qu'il s'agit d'un cancer inscrit dans les gènes, que l'on induit avec des hormones ? », se demande la chirurgienne-oncologue. « C'est dans cette direction qu'il faut diriger la recherche », croit de son côté le D<sup>r</sup> Lalonde. ❧

## **Tatouage temporaire et séquelles... permanentes**

par *Luc Dupont*

Qu'est-ce qui peut provoquer une éruption cutanée ayant la forme d'un d'animal ? Ou encore une réaction grave du cuir chevelu après une première teinture capillaire ? Réponse : un ingrédient présent dans certains types de tatouages : la paraphénylènediamine (PPD). C'est ce que révèle la D<sup>re</sup> **Danielle Marcoux**, dermatologue à l'Hôpital Sainte-Justine, dans un article publié plus tôt cette année dans la revue américaine *Pediatric Dermatology*<sup>1</sup>.

« Il ne s'agit pas de la traditionnelle forme de tatouage, celle des marins ou des militaires, qui consiste à introduire les pigments de couleur jusque dans le derme, explique la spécialiste. Ce sont plutôt des tatouages temporaires, très en vogue actuellement chez les adolescents, voire les jeunes enfants, qui s'apparentent à un procédé de peinture corporelle. »

Certains de ces pseudo-tatouages sont réalisés à l'aide

2. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, et coll. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 2025-32.

1. Marcoux D, et coll. Sensitization to Para-Phenylenediamine from a streetside temporary tattoo. *Pediatric Dermatology* 2002 ; 19 : 498-502.



La D<sup>re</sup> Danielle Marcoux.

de poudre de henné, un produit utilisé dans la culture maghrébine et musulmane, qui est d'un rouge orangé. Parfois, ceux qui l'appliquent y ajoutent de la PPD, un ingrédient qui force le henné, augmente sa visibilité et en prolonge la durée. Or, il est reconnu que cette substance est l'un des six allergènes qui causent le plus d'allergies de contact, lorsqu'elle est appliquée sur la peau.

### ***Oreilles, tempes et cuir chevelu...***

« Les signes cliniques sont d'abord une éruption de la peau localisée, qui épouse souvent la forme du tatouage (un dessin d'animal, par exemple), et qui est accompagnée de rougeurs, de vésicules et de bulles, explique la dermatologue. On peut voir aussi des éruptions graves sur le cuir chevelu après une coloration capillaire. » La D<sup>re</sup> Marcoux raconte d'ailleurs dans son article l'histoire d'une jeune fille de 17 ans qui s'est présentée à l'hôpital les oreilles, les tempes et le cuir chevelu couverts de vésicules. Son visage était enflé au point qu'elle ne pouvait plus ouvrir les yeux. Douze heures auparavant, l'adolescente avait reçu une teinture capillaire contenant de la PPD.

« J'ai été étonnée parce que la patiente me disait que c'était la première teinture qu'elle recevait de sa vie », explique la spécialiste des problèmes de peau chez les adolescents. Habituellement, la sensibilisation à la PPD ne se produit qu'après de multiples teintures, donc souvent chez des femmes de plus de 50 ans, pas chez des jeunes filles. « Mais comme je savais que les tatouages pouvaient contenir de la PPD, je l'ai questionnée à ce sujet. Elle m'a dit qu'elle s'en était effectivement fait faire un au henné dans une rue de Montréal, huit mois auparavant. Elle aurait alors été sensibilisée à la PPD sans s'en apercevoir. »

L'adolescente a été traitée par des stéroïdes par voie orale à raison de 50 mg/jour de prednisone pendant une semaine et de 25 mg/jour pendant sept jours de

plus. L'éruption cutanée et l'œdème du visage se sont résorbés. Toutefois, une hyperpigmentation post-inflammatoire était encore visible sur l'épaule droite, à l'endroit même du tatouage.

« Même si l'on dit que ces tatouages sont temporaires, ce qui est exact, certaines des séquelles qui en découlent sont malheureusement permanentes, dit la D<sup>re</sup> Marcoux. Une fois sensibilisée à la PPD, la personne devient allergique à presque tous les colorants capillaires et à toutes les substances chimiques qui ont une structure semblable, comme certains anesthésiques locaux (mésocaïne et procaïne) et plusieurs antiseptiques. » La sensibilisation à la PPD ouvre aussi la porte à une série de réactions allergiques croisées. « Une fois que le mal est fait, on est sensibilisé à vie », note la dermatologue.

Comment répondre aux questions des patients et même prévenir les situations malheureuses ? Santé Canada et le ministère de la Santé et des Services sociaux ont publié des documents à l'intention du public et des tatoueurs sur les précautions à prendre concernant, par exemple, les tatouages et les risques d'hépatite. ☞

## Mises en garde

### *L'Effexor et les idées suicidaires chez les enfants*

Après le Paxil® (paroxétine), ce sont l'Effexor® et l'Effexor® XR (venlafaxine) qui font l'objet d'une mise en garde quant à leur prescription chez les enfants. Un nombre croissant d'essais cliniques signalent des réactions d'hostilité et des effets indésirables liés au suicide, comme les idées suicidaires et l'automutilation, chez des jeunes prenant de la venlafaxine.

Des études sur le trouble dépressif majeur ont montré que 2 % des enfants et des adolescents qui prenaient de l'Effexor XR présentaient des réactions d'hostilité et qu'également 2 % d'entre eux entretenaient des idées suicidaires. En revanche, dans les groupes témoins, seulement 1 % ont manifesté de l'hostilité, et aucun sujet n'a désiré mettre fin à ses jours. Dans les études sur le trouble d'anxiété généralisée, 1 % des jeunes traités par l'Effexor XR ont eu des anomalies ou une modification du comportement, ce qui n'est pas arrivé chez ceux qui recevaient le placebo.

La venlafaxine, un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline indiqué pour le traitement de la dépression et du trouble de l'anxiété généralisée, ne serait, en outre, pas efficace chez les patients de moins de 18 ans. Au Canada, les comprimés d'Effexor et les capsules d'Effexor XR n'ont d'ailleurs jamais été recommandés pour traiter ce groupe de personnes, affirme Wyeth.

À la lumière des nouvelles données, la société pharmaceutique fait certaines recommandations aux médecins. « Vous devez être attentif à tout signe d'idées suicidaires chez les enfants et les adolescents à qui de l'Effexor ou de l'Effexor XR a été prescrit et vous devrez peut-être réévaluer le rapport avantages/risques chez les patients traités avec l'un ou l'autre de ces médicaments. Si vous décidez d'interrompre l'administration d'Effexor ou d'Effexor XR, l'arrêt ne doit pas se faire brusquement en raison des risques de symptômes liés à l'interruption du traitement. Le retrait doit se faire progressivement et sous surveillance médicale, par une réduction graduelle de la posologie. » ☞

### *Serevent et les risques de décès dus à l'asthme*

L'étude SMART, menée par GlaxoSmithKline, a révélé une hausse faible, mais significative, du nombre de décès liés à l'asthme chez des patients traités avec le Serevent® (salmétérol). Le risque semble toucher plus particulièrement les patients afro-américains.

L'essai clinique américain SMART a été interrompu prématurément à la suite de l'analyse préliminaire. Il comprenait quelque 26 000 patients asthmatiques randomisés, dont environ la moitié a pris, en plus du traitement habituel, du salmétérol deux fois par jour, au moyen d'un aérosol-doseur, et l'autre moitié un placebo. Tous les participants ne recouraient cependant pas aux doses optimales de corticostéroïdes. Aux États-Unis, contrairement au Canada, le Serevent peut être prescrit à des patients asthmatiques qui ne sont pas traités avec des stéroïdes.

Il n'y a eu aucune différence entre les deux groupes en ce qui concerne le paramètre d'évaluation principal de l'étude : les décès dus à des troubles respiratoires et les problèmes respiratoires potentiellement mortels (nécessitant, par exemple, une intubation ou la



## Relevé de crédits d'études : message important

En septembre dernier, vous receviez votre relevé de crédits pour l'année 2002-2003 accompagné de quelques statistiques ayant trait aux activités de formation accréditées par la FMOQ et ses associations affiliées. Dès la réception de ce relevé, plusieurs d'entre vous nous ont fait remarquer que nous avions omis d'intégrer les crédits accordés pour les post-tests du *Médecin du Québec*. Nous avons corrigé la situation et fait parvenir aux 1269 médecins touchés un relevé modifié. Comme tous ces changements modifient sensiblement les données que vous avez reçues à la mi-septembre, il nous semble important de porter à votre attention les corrections qui s'imposent. Ainsi, du 1<sup>er</sup> juillet 2002 au 30 juin 2003, la FMOQ et ses associations affiliées ont attribué un total de 125 737,75 crédits, dont 120 834 de catégorie I. En outre, 5618 médecins omnipraticiens ont participé à 2348 activités accréditées pour une moyenne de 22,4 heures par médecin.

Nous sommes heureux de vous annoncer que l'Association des médecins de langue française du Canada (AMLFC) inscrit dorénavant sur le relevé annuel de la FMOQ les crédits qu'elle a accordés pendant la période de référence. Il ne nous reste plus qu'à souhaiter que cette collaboration avec l'AMLFC crée un effet d'entraînement auprès des autres organismes de formation agréés.

La Direction de la formation professionnelle de la FMOQ s'excuse de vous avoir fait parvenir des données erronées à la mi-septembre et de bien vouloir vous référer, au besoin, aux nouvelles statistiques citées plus haut.

Le Directeur de la formation professionnelle – FMOQ

**D<sup>r</sup> Pierre Raïche**

ventilation artificielle). Néanmoins, un nombre supérieur de problèmes a été noté parmi les patients prenant le Serevent. Il y a ainsi eu dans ce groupe 13 décès dus à l'asthme, tandis qu'il n'y en a eu que quatre parmi les sujets témoins. En outre, on a enregistré 36 décès provoqués par l'asthme et par des troubles pouvant mener à une issue fatale dans le groupe sous médicament, mais seulement 23 parmi les patients ayant pris le placebo.

Ce sont, par ailleurs, surtout les patients d'origine afro-américaine qui ont été affectés. Dans ce groupe, huit de ceux qui prenaient du Serevent sont décédés à cause de l'asthme, alors qu'un seul cas a été noté dans le groupe témoin. De plus, 20 patients parmi ceux qui prenaient le salmétérol, par rapport à sept qui recevaient le placebo, ont été victimes de troubles respiratoires mortels ou qui auraient pu l'être. Chez les participants

caucasiens aucune hausse significative de ces complications n'a été notée.

L'étude SMART a été menée à cause des inquiétudes que soulevait l'innocuité du salmétérol. Plusieurs rapports de pharmacovigilance qu'avait reçus la Food and Drug Administration révélaient plusieurs décès liés à l'asthme chez des patients recourant au Serevent. Une étude nationale de surveillance concernant le médicament a également donné des résultats préoccupants.

Les résultats de l'étude SMART s'appliquent-ils aussi à l'Advair®, qui comprend non seulement du salmétérol, mais aussi de la fluticasone ? On l'ignore. On ne sait pas si l'emploi concomitant d'un corticostéroïde pris en inhalation permettrait d'échapper aux risques liés au salmétérol.

Le problème pourrait par ailleurs ne pas concerner uniquement le salmétérol. « Compte tenu du mode d'action essentiellement similaire de tous les  $\beta_2$ -agonistes, il est possible que les résultats obtenus dans l'étude SMART soient le reflet d'un effet de classe », mentionne la lettre que GlaxoSmithKline a adressée aux professionnels de la santé. ☘

### **la LinNefazodone retirée du marché canadien**

La néfazodone (LinNefazodone®), un antidépresseur, a été associée au Canada à des cas d'hépatotoxicité, dont certains ont entraîné une insuffisance hépatique nécessitant une greffe. Le fabricant, Linson Pharma, retirera par conséquent le produit du marché le 27 novembre 2003.

La compagnie recommande aux médecins d'examiner les autres traitements possibles pour remplacer la néfazodone. Les cliniciens doivent cependant se rappeler que le médicament ne doit pas être administré en concomitance avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase. Un intervalle d'au moins sept jours doit séparer le début de la prise de ces derniers avec l'arrêt de l'administration de LinNefazodone.

Depuis sa mise en marché, en 1994, la néfazodone a été associée à des problèmes hépatiques, comme la jaunisse, l'hépatite et la nécrose hépatocellulaire. En décembre 2002, il y avait au Canada 51 rapports d'hépatotoxicité, allant des cas asymptomatiques jusqu'à ceux nécessitant une transplantation. ☘

## **Au tableau d'honneur**

*Par Francine Fiore*

### **le D<sup>r</sup> Richard Boulé honoré par le CMFC**



Le D<sup>r</sup> Richard Boulé.

Toujours passionné après plus de vingt années de pratique, le D<sup>r</sup> **Richard Boulé** poursuit sa mission de soigner et d'enseigner. C'est justement pour son grand dévouement et son engagement de tous les instants auprès de ses patients et de ses étudiants qu'il a reçu le titre de *Médecin de famille de l'année 2003-2004* décerné par le Collège des médecins de famille du Canada (CMFC).

Ce prix est remis à un

généraliste dans chaque province canadienne en l'honneur du D<sup>r</sup> **Reg Perkin**, qui était directeur général du CMFC de 1985 à 1996.

Diplômé de l'Université Laval en 1978 et accrédité en médecine familiale en 1980, le D<sup>r</sup> Boulé pratique à l'Unité de médecine familiale de l'Estrie, à Lennoxville, enseigne à l'Université de Sherbrooke et fait des visites à domicile. Pour cet omnipraticien, l'un des principaux attraits de la médecine familiale est la variété de la pratique. « J'aimais également l'idée de travailler dans la collectivité, dit-il. D'ailleurs, dans la révision du programme de médecine familiale de l'Université de Sherbrooke, nous pensons à envoyer les résidents sur le terrain, dès leur première année de formation. Ils pourraient, par exemple, passer deux mois dans les cabinets privés. »

Le D<sup>r</sup> Boulé partage au quotidien avec les résidents sa passion pour la médecine familiale. Sa grande priorité est de transmettre les valeurs qui lui sont chères, dont l'engagement à long terme auprès des patients et une préoccupation constante pour leurs besoins de santé. De même, il insiste sur l'importance d'avoir de bons réflexes cliniques, d'acquérir une compétence dans le domaine des premiers soins et de travailler en équipe non seulement avec les médecins, mais aussi avec les autres professionnels.

(Suite page 165) >>>

◀◀◀ (Suite de la page 28)

Apprendre à connaître ses patients est fondamental aux yeux du D<sup>r</sup> Boulé. « Je dis souvent à mes étudiants qu'il y a trois grandes raisons pour lesquelles j'aime toujours faire de la médecine familiale après 20 ans. Et la première, c'est que je connais très bien mes patients. Ensuite, je travaille avec une équipe qui me permet d'avoir des moments libres. Si je suis en vacances, mes patients peuvent voir un confrère en cas d'urgence. Enfin, j'ai la possibilité de maintenir mes connaissances à jour. Comme on ne peut assister à toutes les conférences et à tous les congrès, il est important d'avoir une bonne structure de formation médicale continue. »

Le D<sup>r</sup> Boulé a été extrêmement heureux de recevoir le prix du CMFC. « C'est très prestigieux. En outre, il s'agit d'une reconnaissance par les pairs. » Il estime, par ailleurs, qu'il est important que les médecins de famille fassent la promotion de leur travail. ☞

### **AMLFC : prix décernés au cours du 75<sup>e</sup> congrès**

Fidèle à la tradition, le 75<sup>e</sup> congrès de l'Association des médecins de langue française du Canada (AMLFC) s'est clôturé par un dîner-gala au cours duquel des médecins ont été honorés pour leur contribution exceptionnelle à la profession.

Le Prix de l'œuvre scientifique 2003 de l'AMLFC a été remis au **D<sup>r</sup> Michel Bergeron**, microbiologiste-infectiologue au Centre hospitalier universitaire de Québec, pour l'ensemble de ses travaux. Au nombre de ses réalisations se trouve la mise au point d'une série de tests diagnostiques, dont celui du dépistage du streptocoque du groupe B qui se trouve chez 30 % des femmes qui accouchent et qui peut causer une méningite chez le nouveau-né. Bientôt, d'autres tests ainsi que des vaccins feront leur apparition. Très ému de voir son travail reconnu par ses pairs, le D<sup>r</sup> Bergeron considère qu'il lui reste encore beaucoup à accomplir.

Par ailleurs, le Prix Abbott-Peland-Brissette a été remis à la **D<sup>re</sup> Huguette Bélanger**, omnipraticienne, afin de souligner ses multiples activités dans le domaine de la santé des femmes. Au cours de sa pratique, la D<sup>re</sup> Bélanger

165

(Suite page 167) ▶▶▶



Le D<sup>r</sup> Michel Bergeron.



La D<sup>re</sup> Huguette Bélanger.



La D<sup>re</sup> Johanne Frenette.

Photos : © 2003 Pierre Roussel.

◀◀◀ (Suite de la page 165)

s'est occupée, entre autres, de contraception, de régulation des naissances, de MTS et de ménopause. Elle a également été très active au sein du Comité des femmes médecins du Collège des médecins du Québec. Toujours à l'écoute des femmes, elle a pratiqué dans un CLSC auprès de victimes de violence et a exercé à la clinique jeunesse. Actuellement en poste à la Direction de la santé publique de la Montérégie, où elle a travaillé à la mise sur pied du programme de dépistage du cancer du sein, la D<sup>re</sup> Bélanger est responsable des programmes portant sur les maladies chroniques. « Mon patient est maintenant une population, mais je travaille toujours pour les gens. » Elle était très heureuse de recevoir le prix Abbott-Peland-Brissette, portant le nom de trois pionnières de la médecine qui lui ont ouvert la voie. « Les femmes ont beaucoup d'acquis aujourd'hui, mais sont encore touchées par de nombreux problèmes médicaux et sociaux qui les affectent toujours, notamment celles qui sont plus démunies. »

### Des médecins dévoués

Deux médecins omnipraticiens ont reçu le Prix des médecins de cœur et d'action. Ainsi, la D<sup>re</sup> Johanne Frenette a été honorée

pour son travail dans un milieu non

urbain. Pratiquant à Donnacona, elle se consacre à la médecine familiale et aux soins palliatifs à domicile. « J'ai choisi de pratiquer dans le milieu rural d'où je viens. Je connais la plupart de mes patients depuis longtemps, et l'atmosphère est très familiale. »

Un autre omnipraticien, le D<sup>r</sup> Duy-An Do, de Montréal, a reçu le Prix des médecins de cœur et d'action pour sa pratique en milieu urbain.

Photo : © 2003 Pierre Roussel.



Le D<sup>r</sup> Duy-An Do.

## Index des annonceurs

Renseignements  
thérapeutiques

### ALTANA PHARMA INC. / SOLVAY PHARMA INC.

Pantoloc..... 57..... 129

### ASTRAZENECA CANADA INC.

Crestor..... 116-117..... 154-155  
Nexium..... 72..... 138-139

### AVENTIS PHARMA INC.

Altace..... 109..... 164-165  
Ketek..... 70-71..... 130-132

### BAYER INC.

Cipro XL..... 100-101..... 150-151

### BOEHRINGER INGELHEIM (CANADA) LTÉE

Spiriva..... 51..... 156-157

### DALE-PARIZEAU LM

..... 50

### DIMETHAID SOINS DE SANTÉ LTÉE

Pennsaid..... 19..... 140-141

### FONDS D'INVESTISSEMENT FMOQ

Fonds FMOQ..... 168

### GLAXOSMITHKLINE INC.

Advair..... 40..... 126-128  
Avandia..... 20, 32-33..... 148-149

### JANSSEN-ORTHO INC.

Concerta..... couv. III..... 152-153

### LES PRODUCTEURS LAITIERS DU CANADA

..... 30, 66

### LIFESCAN

OneTouch UltraSmart..... 36

### MERCK FROSST CANADA & CIE

Singulair..... couv. IV

### MERCK FROSST CANADA & CIE / SCHERING CANADA INC.

Ezetrol..... 118..... 162-163

### MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX

..... 86

### OFFICE CANADIEN DE COMMERCIALISATION DES ŒUFS

..... 84-85

### ORGANON CANADA LTÉE

Marvelon..... 97  
Remeron..... 102..... 136-137

### PFIZER CANADA INC.

Accurpil..... couv. II..... 160-161  
Aricept..... 58..... 133  
Lipitor..... 10, 23, 25, 27, 29..... 134-135  
Viagra..... 83

### PFIZER CANADA INC. / PHARMACIA CANADA

Bextra..... 16-17..... 142-143

### PURDUE PHARMA

OxyContin..... 6..... 158-159

### WYETH-AYERST CANADA INC.

Alesse..... 8-9..... 166-167  
Effexor (anxiété)..... 4..... 144-147  
Triphasil..... 52..... 125

Travaillant auprès de prisonniers, le médecin a un profil de pratique particulier. Comme il le fait remarquer, il connaît bien ce milieu, ayant lui-même été privé de liberté au Vietnam.



Photos: © 2003 Pierre Roussel.

*Le D<sup>r</sup> André Lapierre.*

C'est le cœur battant que le **D<sup>r</sup> André Lapierre**, un autre généraliste, s'est rendu sur la scène pour recevoir un prix pour son travail au Programme d'aide des médecins du Québec (PAMQ) créé au début des années 1990. En réalité, l'omnipraticien avait commencé dès 1970 à s'occuper de ses confrères en difficulté lorsqu'il était secrétaire général du Collège des médecins du Québec, qui portait alors le nom de Corporation des médecins du Québec.

### ***Des hommages nécessaires***

Toujours heureux d'assister à ce dîner-gala, le **D<sup>r</sup> Renald Dutil**, président de la FMOQ, considère qu'il est essentiel à la profession médicale. À son avis, c'est une tradition qu'il faut préserver. « C'est un peu la fête de famille de la médecine québécoise et canadienne, où sont réunis omnipraticiens et spécialistes. À cause de nos agendas surchargés, nous avons peu l'occasion de nous rencontrer dans une soirée à la fois sociale et culturelle au cours de laquelle on reconnaît le grand mérite de certains d'entre nous. Cette reconnaissance des pairs permet, en outre, de proposer des modèles à nos jeunes collègues en début de carrière. » 🍷