

## Maladies du sein tumeurs bénignes et risque de cancer



Dr André Robidoux

Quel est le risque d'apparition d'un cancer du sein après le diagnostic d'une tumeur bénigne ? La réponse dépend entre autres du type de lésion, révèlent des chercheurs de la Clinique Mayo. Dans le cas d'une tumeur non proliférante, la probabilité n'est accrue que de 27 %, mais elle est quadruplée s'il s'agit d'une hyperplasie atypique.

Cependant, d'autres facteurs de risque comptent à la suite de la détection d'une anomalie non cancéreuse. « Notre étude montre que les caractéristiques

histologiques, l'âge au moment de la biopsie et l'importance des antécédents familiaux sont des déterminants majeurs du risque de cancer du sein après le diagnostic d'une mastopathie bénigne », indiquent dans le *New England Journal of Medicine* les auteurs des travaux, la **D<sup>re</sup> Lynn Hartmann** et ses collaborateurs<sup>1</sup>.

Les chercheurs ont étudié 9087 patientes de la Clinique Mayo chez qui une mastopathie bénigne a été diagnostiquée. Au cours du suivi, dont la longueur médiane a atteint 15 ans, un cancer du sein est apparu chez 707 d'entre elles. Le risque relatif de la cohorte était ainsi de 1,56. Et ce risque accru a persisté au moins 25 ans après la biopsie. Le temps médian entre le prélèvement et le diagnostic de cancer a été de 10,7 ans.

Le risque n'était pas uniforme pour toutes les femmes. Le type de tumeur détecté constituait un facteur important. La majorité des patientes, soit 67 %, avaient une lésion non proliférante. Leur risque relatif de cancer du sein n'était alors que de 1,27. Par contre, 30 % des participantes présentaient une tumeur proliférante, mais sans

atypie. La probabilité d'apparition d'une tumeur maligne s'élevait chez ces dernières à 1,88. Et chez les 4 % de femmes atteintes d'une hyperplasie atypique, le risque relatif grimpeait à 4,24. Chez ces dernières, 19 % ont eu un cancer du sein.

« Le fait que les lésions non proliférantes augmentent légèrement le risque de cancer du sein est nouveau, note le **Dr André Robidoux**, directeur de la Clinique du sein du Centre hospitalier de l'Université de Montréal. Le risque relatif dans ce cas est de 1,27, ce qui est à peu près l'équivalent de celui de l'hormonothérapie de remplacement. Jusqu'alors, on estimait que les kystes, les ectasies mammaires et les fibroadénomes ne représentaient pas de risque accru. »

### Bonne nouvelle pour la majorité des patientes

La **D<sup>re</sup> Hartmann** et ses collègues ont également examiné l'influence des antécédents familiaux de cancer du sein chez les femmes ayant eu une lésion bénigne. À partir des données de 4808 d'entre elles, ils ont constaté que chez les patientes sans antécédents familiaux connus, le risque relatif se limitait à 1,18. Il s'élevait à 1,43 pour celles qui avaient de faibles antécédents. Et il atteignait 1,93 pour les participantes qui avaient un fort risque familial, c'est-à-dire qu'au moins une femme de leur famille immédiate avait eu un cancer du sein avant l'âge de 50 ans, ou deux de leurs parentes ou plus – dont au moins l'une au premier degré – en ont été atteintes. La présence d'antécédents familiaux constituait cependant un facteur de risque indépendant des résultats histologiques.

Mais au milieu de toutes ces données, il y a une bonne nouvelle : les patientes ayant une tumeur non proliférante ne sont pas exposées à une augmentation du risque du cancer du sein si elles n'ont pas d'antécédents familiaux de cancer du sein ou s'ils sont faibles, ont observé les chercheurs.

« Cette découverte est importante parce qu'une proportion assez grande de femmes ayant

1. Hartmann LC, Sellers TA, Frost ML et coll. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 229-37.

## Magnésium, vitamine B<sub>6</sub> et hyperactivité réactions d'un spécialiste

À la suite des nombreux commentaires que Le Médecin du Québec a reçu à propos de l'article « Magnésium et vitamine B<sub>6</sub> : un traitement efficace du syndrome d'hyperactivité avec déficit d'attention chez l'enfant » de la D<sup>re</sup> Michèle Gagnan, la rédaction a demandé à un spécialiste, le D<sup>r</sup> Pierre Poulin, de revoir ce texte et de le commenter. Pédiatre, le D<sup>r</sup> Poulin a fait partie du groupe de travail sur les lignes directrices du Collège des médecins du Québec et de l'Ordre des psychologues du Québec sur le trouble de déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH) et l'usage de stimulants du système nerveux central. Il a aussi siégé au comité-conseil sur le TDAH et sur l'usage de stimulants du système nerveux central du MSSS-MEQ.

Dans le dernier numéro du *Médecin du Québec* (août 2005), vous avez publié un article de la D<sup>re</sup> Michèle Gagnan sur l'hyperactivité et le déficit en magnésium. Qu'on me permette de penser que la D<sup>re</sup> Gagnan a émis des recommandations pour le moins prématurées en suggérant « qu'avant d'entreprendre un traitement pharmacologique, il est indiqué d'éliminer une carence en magnésium en dosant cet électrolyte non seulement dans le plasma, mais aussi dans les globules rouges, un test simple et peu coûteux ». Ce genre d'énoncé peu fondé sur le plan scientifique risque d'entraîner plein de parents et médecins sur des fausses pistes, surtout dans ce domaine déjà sujet à controverse. Dieu sait qu'en médecine, il y a plein de traitements qu'une première étude laisse entrevoir comme miraculeux alors qu'ils sombrent rapidement dans l'oubli, les études subséquentes et l'expérience en révélant l'absence de bien-fondé.

Je n'ai pas pu prendre connaissance de tous les articles cités, mais à prime abord je ne crois pas que *Psychiatr Pol*, *Magnes Res* et *Ann Acad Med Stetin* soient des revues médicales très connues... Quant à l'article du *Journal of the American College of Nutrition*, je trouve sa méthodologie très faible en fonction des arguments suivants :

- ⊗ La population de 52 enfants hyperactifs est composée à 80 % d'enfants de 0 à 6 ans, ce qui n'est pas très représentatif d'une population habituelle d'enfants hyperactifs.
- ⊗ On ne cite pas les résultats du Connors utilisé pour faire le diagnostic.
- ⊗ Les résultats de la concentration de magnésium intraérythrocytaire ne sont pas comparés à des populations normales d'enfants. On les compare plutôt à des normales d'adultes avec une valeur « cut-off » de 2,2 qui semble tout à fait arbitraire.
- ⊗ Les enfants ayant reçu le traitement au magnésium ne sont pas comparés à un groupe témoin et encore moins à un groupe placebo. Les résultats sont exprimés de façon arbitraire et subjective.
- ⊗ Le deuxième cas clinique cité (Jer) n'a rien à voir avec un TDAH.

Bien sûr, il faut garder toutefois une ouverture d'esprit face aux nouveaux traitements, fussent-ils non traditionnels. La D<sup>re</sup> Gagnan aurait dû plutôt conclure que cette carence en magnésium présumément décrite chez certains enfants hyperactifs représentait une piste à explorer. Dans sa conclusion, d'une part elle aurait dû suggérer qu'on procède à une étude rigoureuse et bien faite en dosant le magnésium intraérythrocytaire auprès d'une population d'enfants atteints de TDAH et en comparant les résultats obtenus aux valeurs dans une population d'âge semblable sans TDAH. D'une autre part, elle aurait dû proposer qu'on vérifie l'effet d'un traitement par le magnésium à celui d'un placebo, dans une étude à double insu, auprès d'une population d'enfants atteints de TDAH.

*Pierre Poulin, pédiatre*  
Centre de santé et de services sociaux de Beauce  
Saint-Georges

une mastopathie bénigne se retrouvent dans ce groupe (52 % des patientes de notre cohorte

avaient des antécédents familiaux connus). »  
L'équipe de la D<sup>re</sup> Hartmann a également constaté

qu'il y avait une interaction significative entre l'âge et les résultats histologiques. Ainsi, le risque de cancer du sein était sept fois plus élevé que le risque prévu chez les femmes dont une tumeur atypique avait été diagnostiquée avant 45 ans. Le risque était cinq fois plus élevé chez celles qui avaient entre 45 et 55 ans et trois fois plus chez les patientes de plus de 55 ans.

Finalement, il serait possible que les lésions bénignes du sein recèlent un précurseur du cancer. Les chercheurs ont constaté que le sein dans lequel a été effectuée la biopsie de la tumeur bénigne était davantage menacé par le cancer au cours des 10 années subséquentes, surtout dans les cas d'anomalies atypiques. Le risque relatif d'un cancer ipsilatéral était ainsi de 1,88 par rapport à un cancer controlatéral pendant les cinq premières années, mais diminuait ensuite.

### Un ajout au modèle de Gail ?

Risques relatifs et lésions proliférantes ou non, atypiques ou non. Antécédents familiaux. Âge au moment du diagnostic de la lésion bénigne. Comment utiliser toutes ces données ?

« On ne peut pas mesurer le risque de cancer du sein à partir de la découverte d'une mastopathie bénigne, indique le D<sup>r</sup> Robidoux, également titulaire de la chaire Scotia en cancer du sein à l'Université de Montréal. On doit évaluer le risque de la patiente en fonction de tous les critères : l'âge, les antécédents familiaux, l'âge à la première grossesse, le nombre de biopsies, etc. Il faut donc se servir d'un modèle mathématique comme celui de Gail (voir [www.breastcancerprevention.org](http://www.breastcancerprevention.org) pour le calcul du risque). Cela permet de prendre des décisions appropriées en ce qui concerne le dépistage du cancer du sein, la participation de la patiente à un programme de prévention basé sur les médicaments ou la prescription d'une hormonothérapie de remplacement. »

Les données de l'étude de la Clinique Mayo pourraient cependant enrichir le modèle de Gail. « Il faudra voir comment les nouvelles informations sur les lésions non proliférantes et les lésions proliférantes sans atypie peuvent être intégrées à ce modèle et dans quelle mesure elles modifient l'évaluation du risque de cancer du sein », explique le chirurgien oncologue. 

## Insertion retardée de tubes de myringotomie aucun retard de développement à six ans



D<sup>re</sup> Marie-Claude Quintal

On craint toujours en pédiatrie qu'un problème d'audition même transitoire, comme les otites, puisse freiner l'apprentissage de l'enfant. Cependant, il semblerait, selon une étude publiée dans le *New England Journal of Medicine*, qu'il n'y ait pas d'avantages à procéder rapidement à des myringotomies pour des épanchements

de l'oreille moyenne (otites séreuses ou mucoïdes) présents depuis moins de trois ou quatre mois<sup>1</sup>.

« Ces données prouvent qu'il faut continuer à respecter les normes actuelles. Les tubes de myringotomie ne devraient être installés, chez les enfants en bonne santé dont le langage est normal pour leur âge, que lorsqu'il y a un épanchement qui dure plus de trois à quatre mois. On peut même attendre davantage si le liquide ne cause pas d'atteinte auditive et que le tympan ne présente pas de rétraction importante », estime la D<sup>re</sup> Marie-Claude Quintal, oto-rhino-laryngologiste à l'Hôpital Sainte-Justine, à Montréal.

Les auteurs de la recherche, le D<sup>r</sup> Jack Paradise, de la University of Pittsburgh et ses collaborateurs, ont étudié 429 enfants, en bonne santé, qui présentaient, entre l'âge de deux mois et de trois ans, un épanchement important et persistant de l'oreille moyenne. Chez certains, l'affection touchait les deux oreilles depuis 90 jours, chez d'autres une

Photo : Josée Brosseau/Hôpital Sainte-Justine

1. Paradise JL, Campbell TF, Dollaghan CA et coll. Developmental outcomes after early or delayed insertion of tympanostomy tubes. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 576-86.

seule oreille depuis 135 jours. Plusieurs enfants ne répondaient pas à ces critères, mais avaient eu des épanchements intermittents pendant de longues périodes.

Les sujets ont été distribués au hasard en deux groupes. Dans le premier, des tubes de myringotomie devaient être installés sans tarder. Dans le second groupe, l'intervention était effectuée si l'épanchement persistait plus de six mois, quand les deux oreilles étaient touchées, et plus de neuf mois, lorsqu'une seule l'était. Finalement, 85 % des enfants du groupe traité précocement et 41 % des sujets du groupe traité tardivement ont reçu des tubes de myringotomie.

À l'âge de six ans, les enfants des deux branches de l'étude ne présentaient pas de différence significative sur le plan du développement. Le score moyen des 395 enfants qui avaient passé les tests était similaire. Les chercheurs avaient évalué, par 30 mesures, entre autres l'intelligence, la diversité du vocabulaire, la production des sons du langage et le traitement auditif central. « Il semble probable que les résultats que nous avons obtenus chez les enfants à six ans corrélent avec leur fonctionnement plus tard », estiment les auteurs.

Les données récoltées ne sont pas très surprenantes. L'équipe du Dr Paradise avait déjà montré, dans une étude précédente, que l'insertion précoce de tubes chez des enfants de moins de trois ans ne permettait pas d'améliorer davantage le développement à l'âge de trois ou de quatre ans. Les sujets avaient été comparés à des enfants dont les épanchements avaient été tolérés plus de quatre mois.

### Ne pas compromettre le développement

Quand faut-il donc adresser un enfant à un oto-rhino-laryngologiste ? Au Canada, la pose des tubes de myringotomie est indiquée si l'enfant a eu plus de quatre otites moyennes aiguës en six mois, ou six en un an, ou encore s'il présente un épanchement persistant pendant plus de trois à quatre mois, selon les normes de l'American Academy of Pediatrics et de l'American Academy of Otolaryngology. « Il est bien connu que si un enfant entend mal pendant une période plus longue, il peut y avoir des répercussions sur son langage », précise la Dr<sup>re</sup> Quintal.

« L'étude montre cependant qu'il n'est pas nécessaire que les ORL posent très tôt les tubes », souligne la spécialiste. Comme toute intervention chirurgicale, leur insertion comporte des risques. « Il y a une possibilité de perforation résiduelle de 1 % à 5 %, l'enfant peut faire des otites sur tube (otorrhée), etc. »

Avant d'intervenir, les ORL tiennent compte de plusieurs facteurs comme le caractère unilatéral ou bilatéral de l'épanchement, le degré de la perte auditive qu'il entraîne et le langage de l'enfant. « Si le liquide de l'épanchement est très fluide, l'enfant peut ne pas avoir de perte auditive. Par contre, lorsque le liquide est vraiment visqueux, la perte auditive peut atteindre de 30 à 45 décibels, ce qui peut alors affecter le langage et le développement. » Quand l'enfant présente déjà un retard de langage, les spécialistes peuvent procéder plus rapidement à la pose des tubes.

### Les recommandations américaines

Aux États-Unis, plusieurs organismes officiels, dont l'American Academy of Pediatrics, se sont fondés sur les résultats de l'équipe du Dr Paradise pour établir leurs dernières lignes directrices. Ainsi, il est recommandé que les enfants en bonne santé qui ont une otite moyenne persistante avec épanchement soient « réexaminés à des intervalles de trois à six mois jusqu'à ce que l'épanchement disparaisse, qu'une perte importante de l'ouïe soit décelée ou que des anomalies structurales du tympan ou de l'oreille moyenne soient soupçonnées. »<sup>2</sup>

Les conclusions des chercheurs américains ne s'appliquent cependant qu'aux enfants en bonne santé. Elles ne peuvent s'étendre aux patients qui ont des affections telles qu'une surdité neurosensorielle, une fente palatine, un syndrome de Down ou encore à ceux qui ont des épanchements persistants pendant des périodes plus longues que celles qui ont été étudiées ou constamment accompagnés d'une perte de l'audition relativement importante. 🦻

2. American Academy of Family Physicians, American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, American Academy of Pediatrics Subcommittee on Otitis Media with Effusion. Otitis media with effusion. *Pediatrics* 2004 ; 113 : 1412-29.

# Prévention du cancer colorectal

## les bienfaits et les risques de l'aspirine



Dr Patrick Charlebois

La prise d'aspirine sur une longue période réduit le risque de cancer colorectal, vient de confirmer un article du *Journal of the American Medical Association*<sup>1</sup>. Mais la nouvelle n'est pas aussi enthousiasmante qu'elle n'y paraît : la baisse du risque n'est pas significative avant 10 ans et nécessite, pour être optimale, la consommation de plus de 14 comprimés par semaine. À cette dose, le risque de

saignements gastro-intestinaux est évidemment élevé.

« Ces résultats n'influenceront pas la pratique médicale pour l'instant, mais ils constituent d'importantes données. On ignore encore si les avantages de la prise d'aspirine dépassent ses inconvénients », indique le **Dr Patrick Charlebois**, spécialiste en chirurgie colorectale au Centre universitaire de santé McGill.

L'étude d'observation, menée par le **Dr Andrew Chan**, du Massachusetts, porte sur 82 911 femmes de la cohorte de la Nurses' Health Study. Tous les deux ans, les participantes recevaient un formulaire portant, entre autres, sur leur santé et sur les médicaments qu'elles consommaient. Celles qui prenaient de l'aspirine ont ainsi pu être comparées à celles qui n'en utilisaient pas. Les participantes qui consommaient au moins un comprimé par semaine le faisaient pour soulager des maux de tête, de l'arthrite, d'autres affections musculosquelettiques douloureuses ou pour prévenir les troubles cardiovasculaires.

Au cours des 20 ans du suivi, 962 femmes ont été

victimes d'un cancer colorectal. Celles qui absorbaient au moins deux comprimés de 325 mg d'aspirine par semaine avaient 23 % moins de risque d'être touchées que celles qui n'en prenaient pas régulièrement. L'effet protecteur était lié à la dose. La prise de deux à cinq cachets par semaine n'apportait qu'une modeste réduction de 11 % du risque de cancer colorectal. La diminution passait à 22 % pour la consommation de six à quatorze aspirines et à 32 % pour plus de 14 comprimés par semaine.

L'aspirine semble devoir être prise non seulement à forte dose, mais aussi pendant une longue période. Durant les cinq premières années, le risque relatif ne baissait même pas. Après 10 ans, la réduction du risque atteignait 33 %. Elle ne diminuait pas davantage après 20 ans. Les participantes qui combinaient à la fois fortes doses de plus de 14 aspirines par semaine et prise pendant plus de 10 ans obtenaient la réduction optimale de 53 %.

L'aspirine semble, par ailleurs, n'avoir d'effet protecteur que sur le cancer du côlon. Le taux de cancer du rectum n'était pas réduit, mais il y avait peu de cas dans l'étude. Par ailleurs, le médicament agirait surtout sur les cancers à un stade précoce, mais pas sur ceux à un stade avancé. À moins d'une consommation de plus de 14 cachets par semaine. « On n'a jamais démontré que l'aspirine ou les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) éliminaient une néoplasie établie », précise le Dr Charlebois, également professeur adjoint de chirurgie à l'Université McGill.

### Des données nécessaires sur la survie

Et qu'en est-il des saignements gastro-intestinaux ? Leur taux était lui aussi lié à la dose d'aspirine. Le nombre d'hémorragies graves nécessitant une transfusion ou une hospitalisation était, pour 1000 personnes par année, de :

- 0,77 sans prise d'aspirine ;
- 1,07 avec de deux à cinq aspirines par semaine ;
- 1,40 avec de 6 à 14 cachets hebdomadairement ;
- 1,57 avec plus de 14 comprimés par semaine.

Un traitement prophylactique par l'acide acétylsalicylique en vaut-il donc la peine ? Les plus fortes doses d'aspirine permettraient de prévenir, par rapport à l'absence de médicament, de un à deux cas de cancer colorectal, mais entraîneraient une augmentation de huit saignements gastro-intestinaux importants pour 10 000 personnes-années.

On ne dispose toutefois pas encore de toutes les données pour bien juger des mérites de l'aspirine. « On n'a pas de

1. Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA et coll. Long-term use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal cancer. *JAMA* 2005 ; 94 : 914-23.

résultats concernant la survie. Est-ce que les patients sous aspirine vivent plus longtemps que ceux qui n'en prennent pas ? », soulève le D<sup>r</sup> Charlebois.

Un autre AINS serait-il plus intéressant ? Les autres anti-inflammatoires que prenaient les participantes de l'étude semblaient eux aussi réduire le taux de cancer du côlon. Ils donnaient le même type de réponse proportionnelle à la dose. Cependant, ils produisaient encore plus de saignements.

### De l'aspirine pour les patients à risque

La prescription d'aspirine se fait déjà pour prévenir le cancer du côlon chez des patients particulièrement exposés à ce risque, à cause de la présence de polypes ou d'un ancien cancer colorectal. « Même si cela ne fait pas partie des recommandations officielles, on peut suggérer à ces personnes de prendre de l'aspirine, un autre anti-inflammatoire, un supplément de calcium ou une association de ces produits pour réduire leur risque », explique le spécialiste. Lui-même ne met néanmoins pas tous ses patients sous acide acétylsalicylique. Et il ne considère pas cette possibilité chez les personnes sans facteur de risque – comme les sujets de l'étude.

D'autres avenues semblent pour le moment plus prometteuses que le recours à l'aspirine. « Il n'y a rien qui approche les bienfaits d'un bon programme de dépistage, juge le D<sup>r</sup> Charlebois. On peut trouver des moyens pour diminuer le risque de cancer du côlon et du rectum, mais actuellement, et pour les prochaines années, ce sont les techniques de dépistage précoce qui demeureront la meilleure façon de sauver des vies. » Différents organismes officiels, comme l'American College of Gastroenterology, recommandent une recherche de sang occulte dans les selles à partir de 50 ans chez les patients sans facteurs de risque (antécédents de polypes ou de cancer colorectal, antécédents familiaux de cancer colorectal ou de maladie de Crohn). De plus, ils conseillent de procéder, soit à une sigmoïdoscopie et à un lavement baryté tous les cinq ans, soit à une coloscopie tous les cinq à dix ans<sup>2</sup>.

Pour d'autres d'informations sur l'aspirine et la prévention du cancer du côlon, voir « La prévention pharmacologique de certains cancers », p. 71. 

2. Winawer S, Fletcher R, Rex D et coll. Colorectal cancer screening and surveillance: Clinical guidelines and rationale – Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003 ; 124 : 544-60.

(Suite à la page 121) >>>

## Rectification concernant le score de Gleason

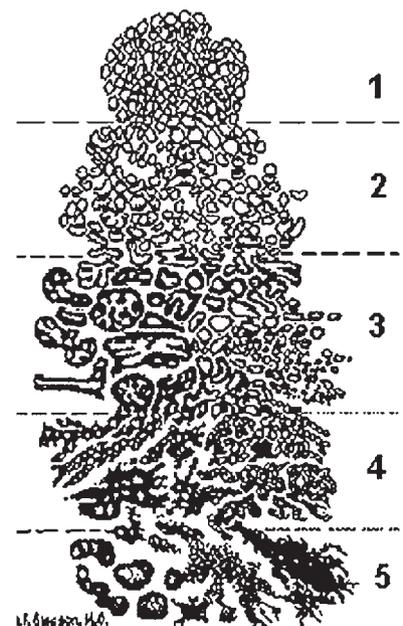
L'article *Cancer de la prostate : les effets bénéfiques de la prostatectomie*, publié dans le numéro de juillet, comportait une erreur concernant le score de Gleason. Ce dernier, qui permet d'évaluer la gravité du cancer de la prostate, se fonde sur l'architecture glandulaire de la tumeur (c'est-à-dire sur la disposition des cellules), non pas sur le « degré de différenciation des cellules tumorales et le nombre de mitoses », comme il était écrit.

La classification de Gleason comporte cinq *grades* allant de 1 – lorsque l'adénocarcinome de la prostate est bien différencié – à 5 – quand il l'est peu (voir schéma). On obtient le score de Gleason en additionnant les deux *grades* que l'on retrouve le plus fréquemment dans la tumeur. Par exemple, un *grades* de 3 et un de 4, donne un score de 7. Plus le chiffre est élevé et plus le degré de malignité du cancer est important.

Le score de Gleason est directement lié à la taille de la tumeur et à son stade pathologique. Il permet de prévoir le stade clinique de la maladie, la progression métastatique et les chances de survie du patient. 

Nous tenons à remercier la D<sup>re</sup> Virginie Royal, résidente de 4<sup>e</sup> année en pathologie, de nous avoir signalé l'erreur et aidé à définir correctement le score de Gleason.

### Adérocarcinome de la prostate Grades histologiques



Apparence des cellules cancéreuses selon la classification de Gleason

◀◀◀ (Suite de la page 21)

## Mises en garde

### Serevent et risque de décès accru

L'essai clinique SMART, une importante étude portant sur quelque 26 000 asthmatiques, a révélé que les sujets sous Serevent® (salmétérol) couraient un risque plus élevé de mourir d'asthme ou d'avoir des manifestations potentiellement mortelles de troubles respiratoires que les patients qui prenaient un placebo. Cette nouvelle information se trouve dorénavant dans la monographie du médicament.

Le *Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial* (SMART), qui s'est étendu sur 28 semaines, montre que chez les 13 176 patients asthmatiques traités par le Serevent, 50 décès ou problèmes très graves liés à des troubles respiratoires se sont produits, alors qu'on n'a observé que 36 de ces complications parmi les 13 179 participants témoins. Il s'agit d'une augmentation de 40 %. Toutefois, ces problèmes touchaient moins de 1 % des sujets.

De manière plus particulière, le risque de décès dû à l'asthme a été multiplié par plus de quatre chez les sujets qui prenaient du Serevent. Il y a eu 13 cas dans le groupe sous salmétérol par rapport à trois dans le groupe témoin.

L'analyse des sous-groupes semble indiquer que les participants qui ne prenaient pas de corticostéroïdes en inhalation (CSI) au moment d'entrer dans l'étude étaient plus exposés aux complications découvertes. Les patients

afro-américains semblaient également courir un risque accru.

Et qu'en est-il de l'Advair®, composé à la fois de salmétérol et de fluticasone ? « Comme l'étude SMART n'a pas évalué les doses de CSI que prenaient véritablement les patients et que ces doses pourraient différer de celles contenues dans l'association médicamenteuse ADVAIR, on ne sait pas si les risques accrus observés avec SEREVENT® s'appliqueraient également à ADVAIR® et à ADVAIR® DISKUS® », mentionne GlaxoSmithKline dans son communiqué.

La société pharmaceutique insiste sur le fait que les patients ne doivent ni interrompre ni réduire leur traitement avec un corticostéroïde en inhalation en commençant à prendre du salmétérol. « SEREVENT® ou ADVAIR® ne doivent pas être employés pour traiter les symptômes d'asthme aigus ni amorcés chez les patients dont l'asthme s'aggrave de manière importante ou rapide, car ces situations pourraient mettre en jeu le pronostic vital », ajoute le fabricant. 📶

### Et pour le formotérol ?

Le formotérol (Foradil® et Oxeze®) risque-t-il, comme le salmétérol, d'accroître le risque de décès ou de problèmes potentiellement mortels liés aux troubles respiratoires ? On ne peut exclure le fait que ce risque pourrait s'appliquer à tous les bronchodilatateurs à action

(Suite à la page 123) ▶▶▶

◀◀◀ (Suite de la page 121)

prolongée, des agonistes des récepteurs  $\beta_2$ , a conclu le comité consultatif sur les médicaments de pneumo-allergologie de la Food and Drug Administration.

Santé Canada, pour sa part, est en train de revoir les données d'innocuité du formotérol. Les fabricants du Foradil et de l'Oxeze estiment cependant que les données disponibles ne montrent pas l'existence d'une augmentation du risque. « Rien de tel n'a été observé lors d'essais cliniques approfondis chez plus de 28 000 patients, ni au cours de l'expérience post-commercialisation, qui comporte plus de 2,7 millions d'années-traitements avec Oxeze® », indique pour sa part AstraZeneca. 

## Le retrait de la thioridazine

Même si les fabricants de thioridazine doivent avoir cessé de vendre l'antipsychotique depuis le 30 septembre, les pharmacies peuvent continuer à distribuer les quantités qu'il leur reste. Santé Canada estime que leurs réserves seront suffisantes pour accorder aux patients la période de transition dont ils ont besoin pour changer de traitement.

La thioridazine a été associée à l'allongement de l'intervalle QT qui prédispose à des arythmies cardiaques graves, comme la torsade de pointes, et augmente le risque de mort subite. Entre 2000 et 2005, Santé Canada a reçu trois signalements de morts qui seraient liées à la thioridazine. Le plus récent décès remonte à février dernier. En juin, l'organisme fédéral a donc demandé aux

fabricants de thioridazine de lui démontrer que les avantages de leur produit dépassaient ses risques. Comme les données demandées n'ont pas été fournies, Santé Canada a mis fin à la vente de thioridazine. Des antipsychotiques plus sûrs existent d'ailleurs.

Les médecins doivent donc prescrire un médicament de rechange aux patients sous thioridazine. « Pour cesser le traitement à la thioridazine, une réduction progressive de la posologie de thioridazine sur plusieurs semaines est recommandée pour prévenir la récurrence des symptômes de l'affection sous-jacente et le phénomène de rebond cholinergique », explique Santé Canada. La stratégie de substitution devrait en outre être individualisée.

Il n'existe pas de protocole officiel pour remplacer un antipsychotique par un autre. Néanmoins, la « dégression » est une des techniques de substitution couramment employées pour ce type de médicament. Elle consiste à diminuer graduellement la dose du produit à cesser et à augmenter en même temps celle du nouveau médicament.

« On conseille aux médecins prescripteurs de porter une attention particulière à tout phénomène pertinent et important comme les arythmies cardiaques liées à une prolongation du QT, les interactions pharmacocinétiques via le métabolisme du cytochrome P450 2D6, les symptômes de rebond et l'émergence de caractéristiques

(Suite à la page 125) ▶▶▶

◀◀◀ (Suite de la page 121)

extrapyramidales, particulièrement les troubles involontaires du mouvement, lors de la sélection et la substitution à un autre médicament antipsychotique », précise Santé Canada.

Si les réserves des pharmacies sont insuffisantes ou si des patients ne peuvent changer d'antipsychotique en toute sécurité, le médecin doit communiquer avec le Programme d'accès spécial de Santé Canada\*. Les personnes qui ne peuvent être traitées adéquatement avec d'autres médicaments pourraient obtenir de la thioridazine par cette voie.

Dès 2000, Novartis Pharma Canada, qui commercialisait la thioridazine sous le nom de Mellaril®, avait signalé le problème d'innocuité aux professionnels de la santé. Un an plus tard, elle retirait son produit du marché canadien. La thioridazine a néanmoins continué à être vendue par plusieurs fabricants de médicaments génériques. ☞

## L'albumine n'augmente pas le taux de mortalité

Santé Canada signale, à la suite de la publication de l'étude SAFE, que les nouvelles données montrent que l'administration d'albumine à des patients hypovolémiques n'augmente ni ne diminue le taux de mortalité. En 1998, une méta-analyse donnait à penser que l'utilisation d'albumine accroissait le risque

de décès de 6 % par rapport au recours à d'autres solutions intraveineuses.

L'étude SAFE (*Saline versus Albumin Fluid Evaluation*), dont les résultats ont été publiés l'an dernier dans le *New England Journal of Medicine*, comparait l'utilisation d'une solution d'albumine à 4 % avec une solution saline normale pour le remplissage vasculaire de patients traités dans une unité de soins intensifs<sup>1</sup>. Presque 7000 sujets ont participé à l'essai clinique. Enfin, le taux de mortalité des patients des deux groupes a été semblable.

D'autres études seront nécessaires pour déterminer l'innocuité de l'albumine chez certains types de patients. L'étude SAFE montre, par exemple, que le taux de décès était plus élevé dans le sous-groupe de sujets victimes de traumatismes cérébraux (risque relatif de 1,36). Par ailleurs, elle ne comprenait pas de grands brûlés.

« Les professionnels de la santé ne doivent pas oublier, lorsqu'ils ont à administrer de l'albumine, qu'ils doivent suivre les recommandations présentées dans les documents d'information autorisés sur les produits, notamment les indications, les contre-indications, les mises en garde, les précautions à prendre, les effets indésirables et la posologie », rappelle Santé Canada. ☞

1. The SAFE study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2247-56.

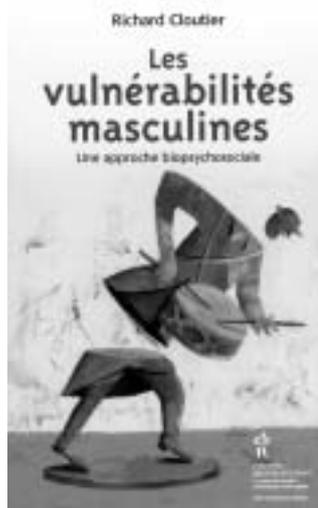
\*Pour plus d'information sur le programme d'accès spécial, consulter [www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/acces/drugs-droguessapfs\\_pasfd\\_2002\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/acces/drugs-droguessapfs_pasfd_2002_f.html)

(Suite à la page 130) ▶▶▶

## **Les vulnérabilités masculines**

### **une approche biopsychosociale**

**Richard Cloutier**



Différents les hommes et les femmes ? Ça on le savait déjà. Mais voici un livre qui plonge en profondeur dans les eaux troubles de ces différences. Bien qu'ils se pensent invincibles et dominent le monde, les hommes sont vulnérables. Leurs faiblesses, sans être des vices cachés, demeurent souvent camouflées, ignorées par eux et par les autres.

Non seulement les hommes meurent-ils en plus grand nombre et plus jeunes que les femmes, mais leur taux de suicide est quatre fois plus élevé. Ils ont plus d'accidents que les femmes et

succombent plus souvent à leurs blessures. Il faut reconnaître qu'ils sont mal partis. Au début de la vie, la maturation du cerveau serait plus lente chez les garçons que chez les filles, tout comme leur développement physique et psychologique. Dès le plus jeune âge, les garçons ont une probabilité plus grande que les filles de subir des accidents physiques, d'afficher des comportements agressifs, de souffrir d'hyperactivité, de connaître des échecs scolaires, d'avoir des conduites délinquantes, de se retrouver dans un foyer d'accueil, d'avoir des problèmes avec la justice, d'afficher des conduites suicidaires, etc. À l'âge adulte, les hommes sont plus affectés par les problèmes cardiaques et artériels que les femmes. Et dire qu'on les appelle « le sexe fort » !

Professeur de psychologie et chercheur à l'Université Laval à Québec, Richard Cloutier trace un portrait détaillé des hommes d'aujourd'hui et tente d'expliquer ce qui se passe chez eux. Ce livre présente une perspective d'ensemble sur les vulnérabilités masculines qui font également souffrir les femmes. Il propose également une réflexion sur le développement des garçons et la place des hommes dans la société. ☞

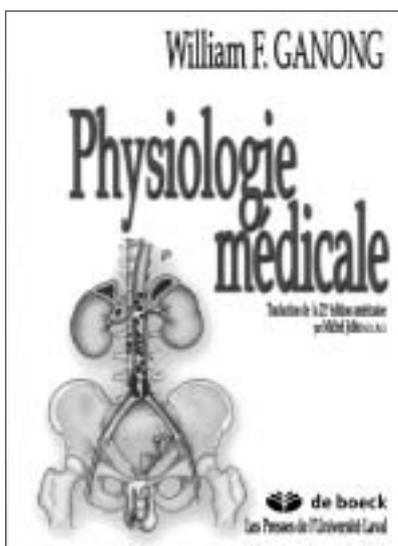
Éditions de l'Hôpital Sainte-Justine, Montréal, 2004, 120 pages, 15,95 \$.

**(Suite à la page 156) >>>**

## **Physiologie médicale**

**D<sup>r</sup> William F. Ganong**

**Traduction de la 21<sup>e</sup> édition américaine par le D<sup>r</sup> Michel Jobin**



Quel est le pourcentage de gènes humains qui participent à la formation et au fonctionnement du système nerveux : 25 %, 40 % ou 60 % ? Dans quel organe le glucagon est-il habituellement absent : le cerveau, le tube digestif ou la glande surrénale ?\*

Ces questions, qui instruiront les uns et rappelleront sûrement de bons souvenirs aux autres, se retrouvent dans la nouvelle édition du fameux *Review of Medical Physiology* du D<sup>r</sup> William F. Ganong, tout

récemment traduite en français sous le titre *Physiologie médicale* par le D<sup>r</sup> Michel Jobin. Professeur retraité du Département de physiologie de la Faculté de médecine de l'Université Laval et omnipraticien, le D<sup>r</sup> Jobin, qui collabore au *Médecin du Québec*, est un traducteur spécialisé dans les textes médicaux. Destiné aux étudiants en médecine, le livre – qui en est déjà à sa 21<sup>e</sup> édition – décrit en un peu plus de 800 pages et 39 chapitres les principaux aspects de la physiologie humaine.

Parmi les nouveautés de la présente mouture, l'auteur indique une réorganisation et un approfondissement des notions de physiologie liées à l'obésité. De même, les divers aspects physiologiques liés aux maladies d'origine génétique bénéficient d'ajouts importants. Enfin, les médecins qui utiliseront ce livre pour mettre à niveau certaines connaissances y trouveront de brèves discussions sur plusieurs symptômes importants découlant de troubles fonctionnels.

Notons enfin que l'ouvrage est désormais offert sous la forme d'un CD-ROM interactif. 

\*Solutions : 40 %, la glande surrénale.

De Boeck et Les Presses de l'Université Laval, Québec, 2005, 849 pages, 65 \$.

**(Suite à la page 160) >>>**

## Index des annonceurs

Renseignements  
thérapeutiques

|   |                 |         |
|---|-----------------|---------|
| <b>ASTRAZENECA CANADA INC.</b>            |                 |         |
| Crestor .....                             | 22 .....        | 137-138 |
| Nexium.....                               | 110-111 .....   | 150-151 |
| Symbicort .....                           | 62 .....        | 155-156 |
| <b>BAYER</b>                              |                 |         |
| Adalat XL.....                            | 8 .....         | 117     |
| Cipro XL .....                            | 70 .....        | 133-134 |
| <b>BERLEX CANADA INC.</b>                 |                 |         |
| Yasmin .....                              | 6 .....         | 158-160 |
| <b>BOEHRINGER INGELHEIM (CANADA) LTÉE</b> |                 |         |
| Micardis.....                             | 35 .....        | 149     |
| <b>BRISTOL-MYERS SQUIBB CANADA INC.</b>   |                 |         |
| Plavix .....                              | 98 .....        | 152-153 |
| <b>FOURNIER PHARMA INC.</b>               |                 |         |
| Lipidil EZ.....                           | 10-11 .....     | 143-144 |
| <b>GLAXOSMITHKLINE INC.</b>               |                 |         |
| Advair.....                               | 14-15, 80 ..... | 118-121 |
| Avandia .....                             | 50-51 .....     | 127-130 |
| <b>JANSSEN-ORTHO INC.</b>                 |                 |         |
| Reminyl.....                              | 78-79 .....     | 154     |
| <b>JOHNSON &amp; JOHNSON</b>              |                 |         |
| Aveeno.....                               | 109             |         |
| <b>LABORATOIRES ABBOTT</b>                |                 |         |
| Isomil .....                              | 24              |         |
| Biaxin.....                               | 52 .....        | 131-132 |
| <b>LES PRODUCTEURS LAITIERS DU CANADA</b> |                 |         |
| .....                                     | couv. III       |         |
| <b>McNEIL</b>                             |                 |         |
| Tylenol pour enfants.....                 | 97 .....        | 157     |
| <b>MERCK FROSST CANADA &amp; CIE</b>      |                 |         |
| Maxalt.....                               | couv. IV .....  | 145-148 |
| <b>PAAB</b>                               |                 |         |
| Corporatif .....                          | 90              |         |
| <b>PFIZER CANADA INC.</b>                 |                 |         |
| Aricept .....                             | 44 .....        | 126     |
| Arthrotec.....                            | 49, 59, 77      |         |
| <b>PURDUE PHARMA</b>                      |                 |         |
| Codeine Contin.....                       | 36 .....        | 135-136 |
| Gentlax-S .....                           | couv. II .....  | 148     |
| <b>RBC – GROUPE FINANCIER</b>             |                 |         |
| Services.....                             | 112             |         |
| <b>SANOFI-AVENTIS</b>                     |                 |         |
| Altace.....                               | 26 .....        | 124-125 |
| <b>WYETH</b>                              |                 |         |
| Alesse .....                              | 4 .....         | 122-123 |
| Effexor (anxiété) .....                   | 60-61 .....     | 139-142 |
| Effexor (dépression)...                   | 68-69 .....     | 139-142 |

**Le Médecin du Québec  
accepte maintenant  
les petites annonces**  
**(514) 878-1911 – 1 800 361-8499**  
**medque@fmoq.org**

◀◀◀ (Suite de la page 130)

## Le retour d'Adderall XR

Santé Canada va permettre à nouveau la commercialisation d'Adderall XR®. La vente de ce médicament prescrit pour traiter les troubles d'hyperactivité avec déficit de l'attention avait été suspendue en février dernier à cause du lien possible entre ce produit et des morts subites, des décès liés à des troubles cardiaques et des accidents vasculaires cérébraux chez des enfants et des adultes.

Le fabricant, Shire BioChem, doit cependant remplir quelques conditions avant d'être autorisé à remettre son produit sur le marché. « Tout d'abord, des renseignements sur les ordonnances et sur les malades doivent être revus pour renforcer l'utilisation sans risque de ce médicament et pour refléter les préoccupations quant à la sécurité, dont le risque de mort subite attribuable à des troubles cardiaques dans la population pédiatrique en général », explique Santé Canada.

Shire BioChem devra également envoyer une lettre aux professionnels de la santé pour les informer des risques associés à l'Adderall XR et contribuer à fournir aux médecins une formation sur les morts subites ou liées à des troubles cardiaques chez les enfants. En outre, Santé Canada demandera au fabricant de lui fournir régulièrement des données sur l'innocuité de son produit.

Santé Canada a permis de nouveau la vente d'Adderall XR à la suite des recommandations du Comité des drogues nouvelles, un groupe externe indépendant. Ce dernier a examiné l'information sur laquelle reposait la suspension du produit et a fait plusieurs propositions qu'a acceptées l'organisme fédéral. ☎