

par Emmanuèle Garnier

Hypertension

un IECA ou un diurétique ?



Le Dr Pierre Larochelle.

Vaut-il mieux prescrire comme traitement initial un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou un diurétique à un patient âgé hypertendu ? Une nouvelle étude australienne, ANBP2, conseille les IECA, surtout chez l'homme. Ils réduiraient

davantage le risque de problèmes cardiovasculaires et de décès que les diurétiques¹. Mais, il y a trois mois, l'essai américain ALLHAT recommandait exactement le contraire² ...

« Ces études ne sont pas contradictoires, elles sont complémentaires », assure le **Dr Pierre Larochelle**, directeur de la recherche clinique à l'Institut de recherche clinique de Montréal. Le spécialiste comprend cependant que l'on puisse être déconcerté par toutes ces données apparemment antithétiques.

Les protocoles d'ANBP2 et d'ALLHAT sont en fait dissemblables sur plusieurs points. Ainsi, la dose du diurétique de l'essai ALLHAT,

la chlorthalidone, était plus puissante que celle de l'hydrochlorothiazide utilisé par l'étude australienne. « L'essai américain nous indique qu'aux doses élevées employées dans cette recherche, les diurétiques sont efficaces. Cependant, dans la vie courante et selon les données des études, les effets secondaires sont tels à ces teneurs que les patients cessent de les employer et le taux d'observance au bout de cinq ans est de 50 %, probablement parce que les gens ne les tolèrent pas. Il faut donc recourir à des doses plus basses et, à mon avis, l'on obtient alors les résultats de l'étude australienne dans laquelle l'IECA protégerait mieux le patient contre les complications cardiovasculaires. »

Plus efficace seulement chez les hommes

En Australie, l'essai ANBP2, mené dans 1594 cabinets de médecine familiale par l'équipe du **Dr Lindon Wing**, portait sur 6083 sujets hypertendus, dont l'âge se situait entre 65 et 84 ans. La moitié des participants a reçu au hasard un IECA et l'autre un diurétique. Les chercheurs recommandaient aux médecins traitants de commencer la thérapie soit par de

ÉCHOGRAPHIES CE MOIS-CI

<i>Hypertension</i>	
un IECA ou un diurétique ?	14
<i>β-bloquants</i>	
des médicaments sûrs pour la défaillance cardiaque grave	17
<i>Thromboembolie veineuse</i>	
un traitement à long terme par la warfarine à faible dose	20
<i>Les ados de petite taille</i>	
quatre centimètres de plus, mais à quel prix ?	24
<i>Mises en garde</i>	
le Zolof et le pimozide : une association contre-indiquée	26
Réhabilitation du Meridia	27
<i>Sommeil chez les enfants</i>	
une courbe des percentiles existe maintenant	28
<i>Bibliographies</i>	
C'est grave, docteur ?	31
<i>Soins intensifs</i>	
Xigris pour lutter contre la septicémie aiguë	167
<i>Montréal</i>	
quand les aidants naturels ont besoin d'aide !	173

1. Wing LM, Reid CM, Ryan P, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 583-92.
 2. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic : the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002 ; 288 : 2981-2997.

l'énalapril soit par de l'hydrochlorothiazide, selon le groupe de traitement du patient. Pour mieux atteindre la tension artérielle cible, les cliniciens pouvaient également prescrire des antihypertenseurs d'autres classes.

Après quatre ans, la pression sanguine des patients avait diminué de manière similaire dans les deux groupes. Cependant, il y avait eu 11 % moins de problèmes cardiovasculaires ou de morts chez les participants traités par un IECA : 56,1 pour 1000 patients/années chez ces sujets, contre 59,8 pour 1000 patients/années dans le groupe recevant un diurétique. Plus précisément, l'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine avait permis de réduire les taux d'accidents cardiovasculaires non mortels et d'infarctus du myocarde.

Une donnée, toutefois, est surprenante : les IECA ne se sont avérés supérieurs aux diurétiques que chez les hommes. Dans ce sous-groupe, la diminution du taux de complications cardiovasculaires ou de décès que procurait l'IECA atteignait 17 %, alors qu'aucune baisse n'a été observée chez les femmes. « Même les auteurs ont de la difficulté à expliquer cette absence de différence entre les effets des deux médicaments chez les femmes. Est-ce que le risque cardiovasculaire moins élevé des femmes pourrait expliquer cette différence ? Ce phénomène n'a cependant pas été observé dans l'étude ALLHAT », fait remarquer pour sa part le **D^r Michel Labrecque**, professeur au Département de médecine familiale de l'Université Laval.

L'essentiel : abaisser la tension artérielle

Tout comme le D^r Larochelle, le D^r Labrecque estime qu'on ne peut opposer les résultats de l'essai ANBP2 à ceux de l'essai ALLHAT. « Les études sont trop dissemblables. » Pour commencer, les populations étudiées différaient par leur risque de problèmes cardiovasculaires et la race : l'essai américain, où les participants étaient plus vulnérables, comptait 35 % de sujets de race noire, alors que tous ceux de l'étude australienne étaient des Blancs. Ensuite, les antihypertenseurs étudiés n'étaient pas

similaires, tout comme les critères d'évaluation clinique choisis. De plus, l'observance différait et la diminution de la pression sanguine obtenue n'était pas la même.

Mais que doit-on conclure ? Faut-il commencer par prescrire un IECA ou un diurétique ?

« S'il y avait eu une différence d'efficacité importante entre les deux médicaments, les résultats des deux essais seraient probablement allés dans le même sens, analyse le D^r Labrecque.

Ce que je retiens c'est qu'il faut réduire la tension artérielle chez les patients, peu importe le médicament utilisé. Personnellement, j'ai plutôt tendance à choisir un diurétique quand il n'y a pas d'indication spécifique à cause d'un problème de santé comme le diabète. Avec les petites doses que l'on prescrit aujourd'hui, les patients tolèrent bien ces médicaments et ils coûtent beaucoup moins cher que les IECA. »

La solution, dans bien des cas, réside peut-être aussi dans l'association des deux médicaments. « L'IECA s'est montré plus efficace dans l'étude australienne, mais la pression systolique de nombreux sujets n'est pas descendue en dessous de 140 mm Hg, fait remarquer le D^r Larochelle. Dans de tels cas, on doit ajouter un diurétique à l'IECA. Il faut s'assurer que le patient atteint la tension artérielle cible. » Les diurétiques devraient, aux yeux du spécialiste, faire partie de toute association de médicaments dans un traitement antihypertenseur. « Lors de l'étude ALLHAT, ces agents se sont avérés fiables. Mais aux doses administrées, ils entraînent généralement trop d'effets secondaires. Il faut donc recourir à des teneurs moins élevées, comme ce qui a été fait dans l'étude australienne. Mais puisque les bienfaits des diurétiques sont alors moins grands, si on les choisit comme premiers agents, on doit fréquemment les associer à un second antihypertenseur. » ❧



Le D^r Michel Labrecque.

β -bloquants

des médicaments sûrs pour la défaillance cardiaque grave

Bien des médecins hésitaient à prescrire des β -bloquants en cas d'insuffisance cardiaque grave. Les avantages immédiats n'avaient rien de sûr et d'importants risques semblaient à craindre. Ces inquiétudes ne sont cependant pas fondées, comme viennent de le montrer le **D^r Henry Krum**, d'Australie, et ses collègues.



Le D^r Michel White.

Les chercheurs, qui publient leurs résultats dans le *Journal of the American Medical Association*, ont analysé les huit premières semaines de l'étude COPERNICUS (*Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival*) durant laquelle des sujets prenaient un β -bloquant¹. « Lors du traitement initial, tout comme pendant la période de majoration de la dose, les patients traités avec le carvedilol ne semblaient pas être plus exposés à une aggravation

de l'insuffisance cardiaque, à un œdème pulmonaire, à un choc cardiogène ou à d'autres conséquences cardiovasculaires graves, incluant la mort », révèlent les investigateurs.

« Cette étude constitue un plaidoyer en faveur des β -bloquants, estime le **D^r Michel White**, directeur du programme de recherche en défaillance cardiaque à l'Institut de cardiologie de Montréal. Le dicton anglais "*short term pain for long term gain*" ne pourrait donc pas s'appliquer à ces médicaments, en particulier

au carvedilol. La dégradation de l'état de santé que l'on craignait quand un patient commençait le traitement était ainsi davantage due à l'instabilité de la maladie qu'à l'action du β -bloquant. »

Des bienfaits marqués chez les sujets plus malades

L'essai COPERNICUS comprenait 2289 sujets euvoémiques qui présentaient des symptômes d'insuffisance cardiaque au repos ou pendant un faible effort et dont la fraction d'éjection du ventricule gauche était de moins de 25 %. En plus des médicaments habituels contre la défaillance cardiaque, environ la moitié des patients a reçu un placebo. L'autre moitié a pris du carvedilol. La dose de départ du β -bloquant, qui était de 3,13 mg biquotidiennement, a graduellement été majorée pour atteindre 25 mg deux fois par jour, pendant les deux premiers mois. Le D^r Krum et son équipe se sont intéressés aux données

Suite page 20 >>>

1. Krum H, Roecker EB, Mohacs P, et al for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: Results from the COPERNICUS Study. *JAMA* 2003 ; 289 : 712-718.

◀◀◀ *Suite de la page 17*

de ces huit premières semaines.

Les chercheurs ont découvert que les patients traités avec le carvédilol ne présentaient pas de risque accru de problèmes cardiaques pendant les premières semaines de traitement. En effet, il n'y a pas eu plus de décès, d'hospitalisations ou d'abandons du traitement dans ce groupe que parmi les sujets témoins. Au contraire, il semblait y en avoir moins. Les avantages du carvédilol se sont manifestés dès les deux ou trois premières semaines.

« Un fait est particulièrement intéressant : les bienfaits du médicament sont plus marqués chez les patients les plus malades », souligne le Dr White. Parmi les participants, un sous-groupe de 624 patients présentait une décompensation récente ou récurrente ou encore une fraction d'éjection du ventricule gauche très faible. Chez eux, le carvédilol a diminué le taux de mortalité de 80 % (15 décès chez les patients témoins et trois dans le groupe expérimental). « Dès qu'un patient est considéré comme particulièrement vulnérable, mais cliniquement stable, il ne faut donc pas retarder le début du traitement », indique le cardiologue.

Le ralentissement de la fréquence cardiaque

Mais qu'en est-il de l'effet du carvédilol sur la tension artérielle ? Il était minime. La diminution de la pression systolique a été de 3,6 mm Hg chez les patients qui prenaient le β -bloquant et de 2 mm Hg dans le groupe témoin. Et les répercussions sur le rythme cardiaque ? La baisse était cette fois plus prononcée. La fréquence a chuté de 12,5 battements par minute dans le groupe expérimental et de 2,2 dans l'autre. Le choix des candidats au traitement est donc particulièrement important. « Les patients dont la pression systolique était inférieure à 85 mm Hg et la fréquence cardiaque de moins de 68 battements par minute étaient exclus de cette étude », fait remarquer le Dr White.

Finalement, l'ampleur des bienfaits du carvédilol pendant les huit premières semaines

a été la même que durant les 10,4 mois de suivi de l'essai COPERNICUS. « Il est très rassurant de constater que l'augmentation de la dose n'a pas été lourde et compliquée. Si l'on procède selon le protocole de l'étude, les patients qui répondent aux mêmes critères devraient très bien tolérer le β -bloquant. » Mais à notre époque, où les cabinets débordent de malades, la fréquence du suivi n'est-elle pas particulièrement exigeante ? « Le médecin n'a pas besoin de voir le patient toutes les semaines. Il peut procéder plus lentement et décider de lui faire atteindre la dose optimale en l'espace de plusieurs mois plutôt qu'en huit semaines », propose le spécialiste. ☘

Thromboembolie veineuse

un traitement à long terme par la warfarine à faible dose

Le *New England Journal of Medicine* a devancé la publication de la nouvelle. Il serait maintenant possible de réduire de 64 % le risque à long terme de récurrence des thromboembolies veineuses grâce à un traitement continu avec de faibles doses de warfarine¹. Des données qui ouvrent une avenue intéressante.

Jusqu'à présent, aucun traitement d'entretien n'avait présenté un rapport risque-avantage acceptable. La thérapie classique visant à prévenir de nouvelles thromboembolies veineuses consiste en l'administration de warfarine à pleine dose (rapport international normalisé [RIN] entre 2 et 3)



La Dr^e Gwendoline Spurr.

1. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003 ; 348.

durant 3 à 12 mois. « Ce n'est que lorsque le patient connaît une rechute que l'on prescrit un traitement à vie », explique la **D^{re} Gwendoline Spurrll**, directrice du Laboratoire d'hématologie de l'hôpital Royal Victoria.

L'étude PREVENT (*Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism*) vient ajouter une nouvelle pièce au puzzle. Le **D^r Paul Ridker**, du Brigham and Women's Hospital, et ses collègues ont recruté 508 patients qui ont reçu, après avoir été victimes d'une thromboembolie veineuse idiopathique, une anticoagulothérapie à pleine dose pendant au moins trois mois. Les chercheurs ont administré à la moitié du groupe un placebo, et à l'autre un traitement à faible dose de warfarine, dont l'objectif était un RIN entre 1,5 et 2. Les médecins ont ensuite suivi les participants pour déceler l'apparition d'une nouvelle thromboembolie veineuse ou d'une hémorragie majeure ou pour relever le nombre de décès.

Les patients étaient suivis depuis en moyenne 2,1 ans lorsque l'étude a été interrompue. L'efficacité des faibles doses de warfarine ne laissait alors plus de doute. Ainsi, 37 des 253 patients du groupe témoin ont été victimes d'une deuxième thromboembolie veineuse (7,2 par 100 personnes-années), alors que seulement 14 des 255 patients traités ont connu le même sort (2,6 par 100 personnes-années). Un risque coupé de 64 %. Et qu'en est-il des saignements ? Le taux d'hémorragies importantes n'a pas été statistiquement différent entre les deux groupes : deux cas chez les patients sous placebo et cinq chez les sujets sous traitement actif. La différence entre le nombre de décès n'a pas non plus été significative : huit participants sont morts dans le groupe témoin, et quatre parmi ceux qui ont reçu du Coumadin®. « Un traitement à long terme par de faibles doses de warfarine est une méthode qui permet de prévenir très efficacement la récurrence d'une thromboembolie veineuse », en déduisent les chercheurs.

Des questions en suspens

La **D^{re} Spurrll** ne compte pas appliquer

d'emblée les conclusions de l'étude PREVENT dans sa pratique. « Cet essai est très intéressant. Toutefois, ce n'est pas une étude portant sur diverses posologies. J'aimerais qu'un essai clinique réalisé avec plusieurs doses nous indique quel est le traitement optimal. Il faudrait également disposer de données qui comparent la dose habituelle de Coumadin à une faible dose. Il y a quand même eu des rechutes chez certains sujets de l'étude PREVENT. »

Il est difficile de faire des recommandations définitives, estime également le **D^r Andrew Schafer**, de l'Université de Pennsylvanie, dans son éditorial. « Compte tenu des données de l'essai PREVENT, il est raisonnable que les cliniciens adoptent, au moins pour l'instant, ce schéma posologique en prévention secondaire des thromboembolies veineuses chez les patients qui doivent se soumettre à une anticoagulothérapie pendant plus de trois mois après l'apparition du problème initial. » Cependant, l'an dernier, rappelle-t-il, des données préliminaires ont montré qu'un traitement à faible dose de warfarine (pour un RIN de 1,5 à 1,9) était significativement moins efficace que la thérapie habituelle (qui vise un RIN de 2,0 à 3,0) pour prévenir les thromboembolies veineuses. Et il n'y a pas eu de différence significative entre les taux d'hémorragies notées dans les deux groupes.

L'essai PREVENT laisse également de nombreuses questions en suspens. « Il n'indique pas si l'on peut cesser le traitement, fait remarquer la **D^{re} Spurrll**. Les courbes illustrant le taux de thromboembolies récurrentes, d'hémorragies majeures et de décès continuent à augmenter même après plusieurs années. Un traitement à vie a des répercussions importantes autant pour les patients que pour le système de santé. » Et le risque d'hémorragies importantes n'est-il réellement pas accru ? « Le nombre de cas était trop bas pour vraiment le déterminer », indique l'hématologue montréalaise. L'avenir ? Il pourrait davantage être aux nouveaux anticoagulants oraux qui ne nécessiteront pas un suivi aussi étroit que la warfarine. ❧

Les ados de petite taille quatre centimètres de plus, mais à quel prix ?

Il est possible d'accroître de plusieurs centimètres la taille adulte d'un adolescent très petit. Comment ? Par des injections d'un agoniste de la LHRH pendant plusieurs années. Mais il y a un prix à payer : la diminution potentielle de la densité minérale osseuse du patient.

Une équipe des National Institutes of Health (NIH), dirigée par le **D^r Jack Yanovski**, a recruté 50 adolescents de 12 à 13 ans dont la taille à l'âge adulte allait être inférieure de 3,3 écarts types à celle de la population générale¹. Vingt-quatre des participants avaient une petite taille idiopathique et 26 souffraient de différents syndromes qui freinaient leur croissance. La moitié des participants a reçu quotidiennement des injections d'un agoniste de la LHRH pendant 3,5 ans et l'autre moitié des injections d'un placebo pendant 2,1 ans. Les chercheurs ont suivi 47 des jeunes jusqu'à ce qu'ils atteignent leur taille adulte.

Résultats ? Les adolescents qui recevaient l'agoniste de la LHRH ont atteint leur taille adulte plus tard que les sujets témoins et grandi davantage. Ils mesuraient 4,2 cm de plus que la taille qui avait été initialement prévue à l'âge adulte. La différence par rapport aux participants témoins était significative tant pour les filles que pour les garçons et autant pour les sujets à la petite taille idiopathique que pour ceux qui souffraient d'un syndrome limitant leur croissance.

Une diminution de la minéralisation osseuse

Le jeu en vaut-il la chandelle ? « À mes yeux, il faut une augmentation de la taille de plus de 5 cm pour que la réponse soit cliniquement

valable. Mes collègues canadiens ont également choisi cette valeur quand je les ai interrogés par questionnaire à propos du recours à des doses pharmacologiques d'hormone de croissance pour augmenter la taille adulte d'enfants atteints du syndrome de Turner », explique la **D^{re} Cheri Deal**, endocrinologue spécialisée en pédiatrie de l'hôpital Sainte-Justine.

Le traitement à l'agoniste de la LHRH n'est par ailleurs pas sans effets secondaires. Le principal : la diminution de la densité minérale osseuse (DMO). Une fois leur taille adulte atteinte, les sujets

expérimentaux avaient une DMO de la colonne lombaire inférieure en moyenne de 1,6 écart type à celle de la population générale. Dans le groupe témoin, par contre, la réduction n'était que de 0,3 écart type. Selon les mesures prises chez 30 patients, quelque 2,7 ans après l'atteinte de la taille adulte, la DMO était restée sensiblement la même dans les deux groupes.

« Pour nous, la diminution de la minéralisation osseuse est un problème bien réel », affirme la **D^r Deal**. Pour les auteurs de l'étude également. « Un tel traitement ne peut être recommandé systématiquement pour augmenter la taille des adolescents ayant une puberté normale », concluent-ils.

Les injections d'agoniste de la LHRH présentent également un autre inconvénient majeur : l'arrêt de la puberté. Un problème rédhibitoire pour bien des adolescents. « L'image corporelle est très importante à cet âge. Les investigateurs semblent d'ailleurs avoir eu de la difficulté à recruter des sujets.

Le développement du corps peut être plus important pour l'enfant que la taille », explique la **D^{re} Deal**, qui est elle-même chercheuse. Il y a quelques années, la spécialiste a collaboré à une étude menée à l'hôpital Sainte-Justine sur les effets de l'agoniste de la LHRH, associés à ceux de l'hormone de croissance. Peu d'enfants ont accepté d'y participer. « Les garçons ne



La D^{re} Cheri Deal.

1. Yanovski JA, Rose SR, Municchi G, et al. Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist in adolescents with short stature. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 908-17.

Communiqués de presse et autres documents

- **Bulletin spécial** – Nouvelle prolongation de notre accord-cadre avec des gains majeurs pour les omnipraticiens ! – 24 mars 2003
- **Bulletin spécial** – Les médecins omnipraticiens du Québec, omniprésents dans le réseau de la santé ! – 27 février 2003
- Entente fédérale-provinciale sur la santé : la Fédération des médecins omnipraticiens est déçue du niveau de financement du gouvernement fédéral – 6 février 2003
- Les nouvelles mesures concernant la rémunération à l'urgence – 5 février 2003
- Prise en charge et suivi des clientèles vulnérables – 8 janvier 2003
- **Bulletin spécial** – Le Conseil de la FMOQ ratifie le projet de prolongation de l'Entente – 18 décembre 2002
- Les médecins omnipraticiens entérinent le projet de prolongation de l'entente et saluent le retrait de la loi spéciale 114 – 14 décembre 2002
- La Fédération des médecins omnipraticiens exige du gouvernement qu'il renonce clairement à la loi spéciale 114 – 11 décembre 2002
- Mémoire à la Commission parlementaire des affaires sociales relativement au projet de loi n° 142 modifiant la *Loi sur les services de santé et les services sociaux concernant les activités médicales, la répartition et l'engagement des médecins* – 4 décembre 2002

www.fmoq.org



26

voulaient pas que l'on freine leur puberté. Ils désiraient avoir une masse musculaire et des caractères sexuels secondaires semblables à ceux des autres adolescents. »

De la testostérone pour un retard de puberté

L'étude des NIH n'est pas irréprochable sur le plan méthodologique. Les participants comprenaient non seulement des enfants de petite taille idiopathique, mais aussi des sujets souffrant de divers syndromes qui n'étaient pas distribués de manière égale dans les deux groupes, fait remarquer la D^{re} Deal. En outre, certains patients ont également reçu de l'hormone de croissance,

mais sans qu'ils aient fait l'objet d'une randomisation. Autre faiblesse du protocole : les chercheurs n'ont pas mesuré la densité minérale osseuse initiale des sujets, dont certains souffraient de syndromes pouvant affecter ce paramètre.

Finalement, que peut-on faire pour les adolescents de petite taille, normaux par ailleurs ? « Il faut rassurer la famille et expliquer que la petite taille n'est pas une maladie. » La D^{re} Deal, comme ses collègues, donne fréquemment des consultations à ce sujet. Mais souvent, les attentes des parents et de l'enfant sont irréalistes. « Ce n'est pas dans notre pratique d'offrir un agoniste de la LHRH ou de l'hormone de croissance pour augmenter la taille d'enfants en bonne santé ». Par contre, les endocrinologues spécialisés en pédiatrie peuvent offrir aux adolescents dont l'âge osseux est retardé, et qui présentent des antécédents familiaux de petite taille et de puberté tardive, la possibilité de recevoir un traitement à la testostérone pendant 6 à 12 mois. « Une telle intervention accélère la croissance, mais sans changer la taille adulte. Elle favorise également le développement des caractères sexuels secondaires. » Les filles, elles, ont la possibilité de recevoir une œstrogénothérapie, bien que ce traitement ait été moins bien étudié. ❧

Mises en garde **le Zoloft et le pimozide :** **une association contre-indiquée**

Pfizer vient de signaler que son produit, le Zoloft^{MD} (sertraline) – un agent antidépresseur, antipanique et antiobsessionnel – ne doit pas être administré avec l'Orap[®] (pimozide), un neuroleptique. La prise concomitante des deux médicaments pourrait augmenter la concentration plasmatique du pimozide et provoquer ainsi l'allongement de l'intervalle QT et des arythmies graves, incluant des torsades de pointes.

Ces réactions ont été découvertes au cours d'un essai clinique sur les interactions médicamenteuses, dans lequel des sujets recevaient 200 mg de sertraline par jour. Lorsqu'une dose unique de 2 mg de pimozide leur a été parallèlement administrée, l'aire sous la courbe et la concentration plasmatique maximale de ce médicament ont dépassé de 40 % en moyenne la normale. Cette hausse

n'a toutefois pas eu de répercussion clinique sur l'intervalle QT. Cependant, l'essai ne permettait pas d'étudier les effets pharmacodynamiques de façon optimale.

Et qu'arriverait-il si la sertraline était prise avec une dose de pimozide supérieure à 2 mg ? On l'ignore pour l'instant. Aucun essai n'a porté sur la dose maximale recommandée de pimozide, qui est de 12 mg. On ne connaît d'ailleurs pas le mécanisme de l'interaction qui a été observée à faible dose. ❧

Réhabilitation du Meridia

Un an après avoir annoncé qu'elle réexaminerait le profil d'innocuité du Meridia® (sibutramine), Santé Canada confirme que ce médicament, destiné au traitement de l'obésité, satisfait à ses exigences. L'innocuité de l'agent continuera cependant à être surveillée.

De mars à novembre 2002, Santé Canada a reçu 53 rapports d'effets indésirables associés à l'utilisation du Meridia. Ces réactions correspondaient cependant à celles qui avaient déjà été liées au médicament : élévation de la tension artérielle, accélération du rythme cardiaque et problèmes oculaires, comme des douleurs et des hémorragies.

Des effets indésirables avaient également été signalés dans d'autres pays. En Italie, par exemple, le Meridia avait été soupçonné d'être associé à des problèmes cardiovasculaires et à deux décès. La vente des médicaments contenant de la sibutramine avait alors été suspendue, mais, finalement, l'interdiction a été levée. Le Comité

européen des spécialités pharmaceutiques, qui a, lui aussi, réévalué la sibutramine, a conclu, à son tour, que ses avantages étaient supérieurs aux risques.

Santé Canada fait cependant quelques recommandations concernant l'emploi du

médicament. « Le patient devrait éviter d'utiliser du Meridia® (sibutramine) s'il prend un médicament modifiant le taux de sérotonine dans le cerveau, comme les antidépresseurs. Le médecin doit suivre de près ses patients à qui il prescrit du Meridia® (sibutramine). » ❧

Sommeil chez les enfants

une courbe des percentiles existe maintenant

Bien des parents craignent que leur enfant ne dorme pas assez. Ont-ils raison ? Comment savoir si la durée du sommeil d'un enfant est normale ? Pour le déterminer, des chercheurs de l'Hôpital universitaire pour enfants de Zurich ont établi des valeurs de référence¹. Grâce à une étude menée auprès de plusieurs centaines d'enfants, ils ont calculé des courbes des percentiles pour la durée totale de sommeil en 24 heures, pour le nombre d'heures de sommeil nocturne et pour la durée du sommeil diurne.

Le D^r Ivo Iglowstein et ses collègues ont

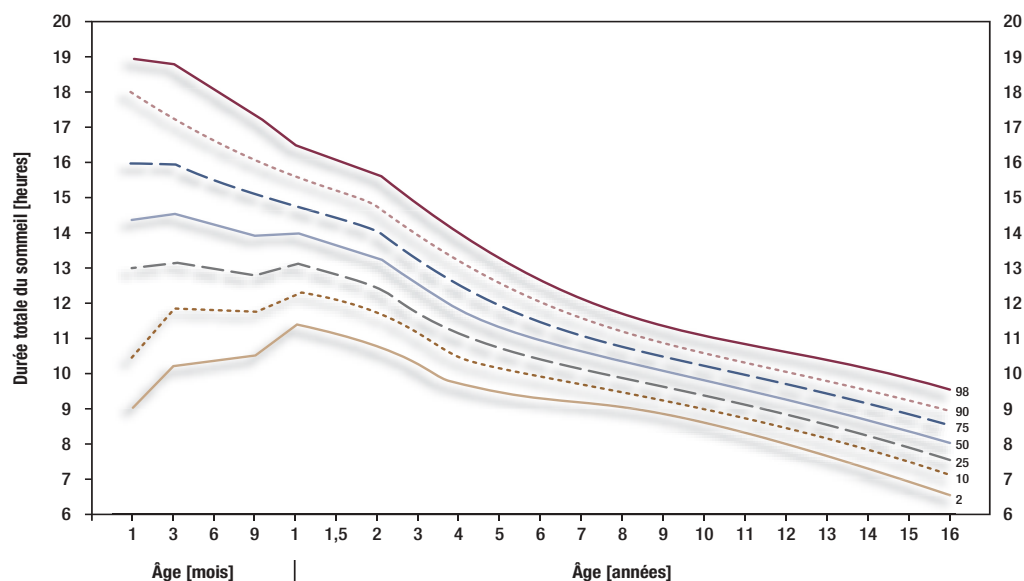
analysé les données de 493 enfants recrutés entre 1974 et 1993 dans le cadre des Études longitudinales de Zurich. Les sujets ont été suivis tous les trois mois pendant la première année, puis tous les ans jusqu'à l'âge de 16 ans. Grâce à un questionnaire structuré, différentes données ont été recueillies auprès des parents à chaque consultation : l'heure du coucher de l'enfant au cours des trois derniers mois, le moment du réveil et les sommes faites pendant la journée.

Forts de ces informations, les chercheurs ont pu déterminer que la durée totale du sommeil est en moyenne de 14,2 heures chez les enfants de six mois et qu'elle diminue progressivement pour atteindre 8,1 heures à 16 ans (*voir figure*). Le type de sommeil se modifie par ailleurs avec l'âge. Pendant la première année de vie, les enfants commençaient à dormir de plus en plus longtemps la nuit et à réduire leurs heures de sommeil diurne. À 18 mois, il y avait un changement marqué : l'enfant passait de deux sommes ou plus à un seul pendant la journée. À l'âge de trois ans, 50,4 % des enfants faisaient

1. Iglowstein I, Jenni OG, Molinari L et al. Sleep duration from infancy to adolescence: reference values and generational trends. *Pediatrics* 2003 ; 111 : 302-7.

FIGURE

Durée totale du sommeil



Percentiles pour la durée totale du sommeil en 24 heures, de la petite enfance à l'adolescence.

Reproduit avec l'autorisation de *Pediatrics*, vol III, pages 302-7, figure 1, copyright 2003.

encore un somme le jour, ce qui n'était le cas que de seulement 0,9 % des sujets âgés de 7 ans.

Quelles sont les limites de la normale ? La longueur du sommeil varie moins d'un enfant à l'autre à mesure que l'âge avance. Ainsi, la durée du sommeil de 96 % des petits de 2 ans se situait entre 10,8 et 15,6 heures, alors que celle des enfants de 12 ans oscillait entre 8,0 et 10,7 heures.

De jeunes enfants qui dorment moins

Au cours des décennies, la durée totale moyenne du sommeil des enfants a diminué, surtout chez les plus jeunes, ont remarqué les chercheurs. La durée totale de sommeil des enfants de 2 ans, nés en 1974, était de 14,2 heures, alors qu'elle n'était plus que de 13,5 chez ceux de la cohorte de 1986. D'où vient

cette différence ? Elle s'explique par l'heure du coucher de plus en plus tardive. Ainsi, au milieu des années 70, les enfants de 2 ans allaient au lit à 19 h 08 en moyenne, alors que dans les années 90 ils se couchaient à 19 h 46. « Une attitude parentale plus libérale à l'égard de l'heure d'aller au lit pendant les décennies passées est probablement responsable du changement de l'heure du coucher et de la diminution de la durée du sommeil à travers les cohortes », expliquent les auteurs. Chez les adolescents de 14 ans, par contre, la durée du sommeil a peu varié. Elle était de 9 heures dans la cohorte de 1974, et n'a été réduite qu'à 8,8 heures dans celle de 1986.

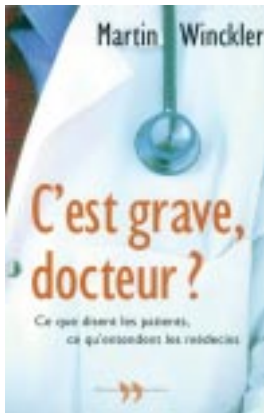
Les courbes des percentiles peuvent être très

Suite page 167 >>>

par Francine Fiore

C'est grave, docteur ? ce que disent les patients, ce qu'entendent les médecins

par Martin Winckler



Tout le monde a un peu peur du docteur ! Et pour cause ! Dans bien des cas, son diagnostic est attendu tel un verdict. Fragilisé et inquiet par les malaises qui l'accablent, le patient ne réussit pas toujours à préciser ce qu'il ressent. Ainsi, le médecin ausculte et le patient, lui, occulte ses angoisses. Ce dernier perd ses moyens et le premier son latin.

Voici donc quelques suggestions en vue de rétablir ce dialogue de sourds. L'auteur, Martin Winckler,

à qui l'on doit le titre à succès *La Maladie de Sachs*, ose dire tout haut ce que plusieurs pensent tout bas, soit que malades et médecins se parlent mais ne se comprennent pas toujours. Lui-même médecin, l'écrivain estime que pour guérir les maux du corps humain, il faut d'abord connaître les mots pour les dire et les décrire.

Sans recourir au jargon médical, le texte, qui se lit comme le roman de la vie de tous les jours, passe en revue les termes les plus fréquents et les expressions courantes émergeant de la consultation médicale. De la tête à l'abdomen, en passant par le cœur et les autres organes vitaux, sans oublier les membres, l'auteur fait le tour des principaux problèmes éprouvés au quotidien et tente de dissiper la confusion qui les entoure.

À partir de son expérience personnelle et de nombreux témoignages, Martin Winckler décortique la réalité et propose des moyens de clarifier la discussion entre soignants et soignés afin de donner plus de chances à la guérison. De même, il entame une réflexion sur l'engagement moral du médecin envers son patient en rappelant ce que soigner veut dire. ❧

Les Éditions de La Martinière, France 2002, 252 pages, 29,95 \$.

◀◀◀ Suite de la page 30

utiles pour les cliniciens, croient les auteurs de l'étude. Les parents craignent souvent que leur enfant ne dorme pas assez pour son âge. Mais dans bien des cas, ils surestiment ses besoins. « Si le temps que l'enfant passe au lit dépasse ses besoins en sommeil, il peut alors rechigner à aller au lit, se réveiller pendant la nuit ou s'éveiller trop tôt le matin. Une manière efficace de régler ces problèmes interactifs liés au sommeil est d'ajuster le temps passé au lit aux besoins réels de l'enfant. »

Les données des investigateurs suisses correspondent à celles de recherches menées en Amérique du Nord et en Europe. « Par conséquent, nous proposons que les courbes de percentiles présentées dans cette étude puissent être appliquées aux enfants de toutes les sociétés occidentales », avancent les chercheurs. ☺

167

Soins intensifs

Xigris pour lutter contre la septicémie aiguë

par Luc Dupont

Xigris^{MC}, une nouvelle molécule à la dénomination quelque peu... *féline*, peut maintenant être utilisée au Canada pour réduire le taux de mortalité chez des patients souffrant de septicémie aiguë et présentant un risque élevé de décès. Cette version recombinante de la protéine C activée a été homologuée en 2001 aux États-Unis et l'an dernier en Europe.

Suite page 171 >>>

◀◀◀ Suite de la page 167

Grâce à ses propriétés antithrombotiques, profibrinolytiques et anti-inflammatoires, le médicament, la drotrécogine alpha activée, a réduit de 6,1 % le risque absolu de décès à la suite d'une septicémie aiguë, et diminué de 19,4 % le risque relatif, dans un essai clinique.

Une diminution du taux de protéine C

La septicémie aiguë, caractérisée par le dysfonctionnement d'un ou de plusieurs organes, est causée par une inflammation généralisée et une activation de la coagulation qui se produisent à la suite d'une infection. La majorité des patients touchés présentent une concentration réduite de protéine C, un phénomène associé à un taux accru de décès. La mort survient d'ailleurs dans 30 à 50 % des cas. Des données ont montré que l'administration de drotrécogine alpha activée permet une réduction liée à la dose des marqueurs de l'inflammation et de la coagulopathie.

Au cours de l'étude internationale PROWESS (auquel ont participé des patients du Centre hospitalier de l'Université de Montréal), 1690 personnes atteintes de septicémie aiguë ont reçu Xigris (n = 850) ou un placebo (n = 840). Au bout de 28 jours, les taux de mortalité globaux se chiffraient à 24,7 % chez les patients traités avec l'antithrombotique et à 30,8 % dans le groupe témoin. L'efficacité du médicament n'a cependant pas été établie chez les patients souffrant de septicémie aiguë dont le risque de mortalité était plus faible.

Les saignements semblent être le seul effet indésirable notable associé à Xigris. L'étude PROWESS indique que la prévalence d'une hémorragie grave est un peu plus élevée chez les patients recevant la drotrécogine alpha activée que chez le groupe témoin (3,5 % contre 2,0 %) ($p = 0,06$). Ce problème survient surtout chez les patients ayant déjà une prédisposition aux saignements. Comme dans le cas de toutes les protéines thérapeutiques, il existe également un risque de réponse immunitaire après un traitement

Suite page 173 ▶▶▶

◀◀◀ *Suite de la page 171*

par Xigris. Chez les patients atteints de septicémie aiguë, la formation d'anticorps anti-protéine C activée est toutefois rare après un seul traitement.

Le médicament doit être administré par perfusion intraveineuse, à raison de 24 µg/kg/h, pendant une durée totale de 96 heures. Prix net du grossiste : 1340 \$ pour une fiole de 20 mg. Coût d'un traitement de 96 heures : environ 10 700 \$. ☹

Montréal

quand les aidants naturels ont besoin d'aide !

par Francine Fiore

Les aidants de personnes souffrant de maladie mentale présentent deux fois plus de risque d'avoir, eux aussi, des problèmes de santé mentale que la population générale, révèle une enquête réalisée par la Direction de santé publique de Montréal-Centre¹. Ainsi, 20 % des aidants ont présenté des troubles mentaux au cours des 12 mois qui ont précédé l'étude, comparativement à 11 % des personnes de la population générale.

Cette nouvelle classe d'intervenants non professionnels, qu'on appelle des aidants naturels, compterait près d'un demi-million de personnes au Québec. Parmi les

participants à l'enquête, 29 %, soit près du double de la population générale (15 %), ont consulté un intervenant à cause de problèmes de santé mentale d'ordre émotif ou nerveux ou de difficultés associées à la consommation d'alcool ou de drogue. En outre, 13 % des aidants ont consommé des médicaments pour des raisons de santé mentale, comparativement à 7 % des personnes de la population générale.

Services aux aidants

Bien que les données de l'étude montrent que plus de la moitié des aidants aimeraient bénéficier d'un soutien moral ou psychologique dont ils ne profitent pas actuellement, seulement 22 % ont obtenu un tel service au cours des 12 derniers mois. Cette proportion passe à 29 % chez les aidants principaux. Le travailleur social constitue la ressource la plus fréquemment consultée, suivi par le groupe d'entraide et le psychologue. En général, les services de soutien ont été obtenus gratuitement, par l'entremise d'un organisme communautaire ou d'un CLSC. Près des deux tiers des aidants estiment que les services reçus répondaient à leurs besoins. Par contre, peu d'aidants souhaiteraient obtenir des services de répit ou de gardiennage.

Pourquoi si peu d'aidants recourent aux services de soutien ? Parce qu'ils ignorent où et comment les obtenir. Mais, il y a aussi la question du coût, le problème de l'accessibilité, l'impression que ces services sont inutiles ou le manque de satisfaction à l'égard de ceux qui sont disponibles.

Suite page 176 ▶▶▶

1. *Enquête sur la santé mentale des Montréalais, Volume 2 : Les Aidants naturels*, Direction de santé Publique Régie régionale de la santé et des Services Sociaux de Montréal-Centre, décembre 2002.

Index des annonceurs

Renseignements
thérapeutiques

ABBOTT		
Mavik	108-109.....	174-175
ASTRAZENECA CANADA INC.		
Deslipidémie.....	couv. III	
Nexium	118-119.....	136-137
Symbicort.....	114-115.....	138-139
AVENTIS PHARMA INC.		
Altace	90-91.....	158-159
BERLEX CANADA INC.		
Triquilar.....	25.....	157
BOEHRINGER INGELHEIM (CANADA) LTÉE		
Micardis	72.....	153
Spiriva.....	29.....	144-145
BRISTOL-MYERS SQUIBB CANADA INC. / SANOFI-SYNTHÉLABO CANADA INC.		
Avalide	17	
Avapro.....	6.....	132-133
DALE-PARIZEAU LM		
.....	92	
FONDS D'INVESTISSEMENT FMOQ		
Fonds FMOQ	176	
GLAXOSMITHKLINE		
Advair	93.....	165-167
Avandamet.....	10, 18-19.....	154-156
LES PRODUCTEURS LAITIERS DU CANADA		
.....	37	
McNEIL		
Motrin pour enfants	30-31.....	128
MERCK FROSST CANADA & CIE		
Singulair.....	couv. IV	
NOVARTIS PHARMA CANADA INC.		
Esta.....	46.....	160-163
OFFICE CANADIEN DE COMMERCIALISATION DES ŒUFS		
.....	27, 100-101	
ORGANON CANADA LTÉE		
Andriol.....	61.....	99
Marvelon	80	
Remeron	94.....	142-143
PFIZER CANADA INC.		
Accupril.....	couv. II.....	134-135
Aricept.....	62.....	168
Corporatif	23	
Lipitor	15.....	148-149
Viagra.....	21	
PFIZER CANADA INC. / PHARMACIA CANADA		
Bextra	8-9.....	146-147
PHARMACIA CANADA		
Celebrex.....	102.....	169-171
PURDUE PHARMA		
Hydromorph Contin	52.....	130-131
SANOFI-SYNTHÉLABO CANADA INC.		
Plavix.....	70-71.....	140-141
SCHERING CANADA INC.		
Nasonex	32.....	120
SOLVAY PHARMA INC.		
Pantoloc	79.....	129
Teveten	116.....	172-173
WYETH-AYERST CANADA INC.		
Effexor (anxiété)	51	
Effexor (dépression)	44.....	150-152
Triphasil	4.....	164

◀◀◀ *Suite de la page 173*

Précisons qu'au cours de cette étude, les personnes aidées souffraient surtout de troubles dépressifs (38 %) et de toxicomanie (22 %). Le type de soutien que leur offrait le plus fréquemment les aidants était un appui moral ou psychologique (97 %), de l'aide pour recevoir des soins de santé (68 %) et la mobilisation des ressources de santé et des services sociaux (60 %). Plus de huit aidants sur dix ne vivaient pas avec la personne dont ils se chargeaient. ☞



**LE CANCER,
UNE QUESTION
DE VIES**

Au-delà des statistiques,
le cancer est une question de vies...
Celles des gens qui en sont atteints
et qui doivent apprendre, avec leurs
proches, à le vivre au quotidien.

 FONDATION QUÉBÉCOISE
DU CANCER

www.fqc.qc.ca 1 800 363-0063

parce que derrière chaque
cancer il y a une vie.