

par Emmanuèle Garnier

Complications cardiovasculaires chez les diabétiques nouveau en prévention primaire

La prévention des complications cardiovasculaires continue à changer de visage chez les diabétiques. L'étude CARDS vient de démontrer que la prise quotidienne de 10 mg d'atorvastatine (Lipitor®) réduit de 37 % le risque d'apparition d'un premier trouble cardiovasculaire chez ces patients¹. Et ce, même si leur taux initial de cholestérol LDL n'est pas élevé...

« C'est une étude marquante, affirme le **D^r Marc-André Lavoie**, interniste spécialisé dans les lipides à l'Institut de Cardiologie de Montréal. Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) et les problèmes



D^r Marc-André Lavoie

coronariens sont responsables de 75 % des hospitalisations chez les patients diabétiques. Pour freiner le processus de macroangiopathie, la baisse de la glycémie n'est pas suffisante. Il faut aussi traiter la lipotoxicité associée au diabète de type 2. »

En Grande-Bretagne et en Irlande, des chercheurs se sont penchés sur ce problème dans la *Collaborative Atorvastatine Diabetes Study* (CARDS). La **D^{re} Helen Colhoun** et ses collègues ont étudié 2838 patients atteints de diabète de type 2, mais pas d'hypercholestérolémie. Les sujets, âgés en moyenne de 62 ans :

- présentaient un taux de cholestérol LDL d'au plus 4,14 mmol/l ;
- n'avaient jamais souffert de maladie cardiovasculaire ;
- avaient un taux de triglycérides à jeun de 6,78 mmol/l ou moins ;
- présentaient au moins l'un de ces quatre facteurs de risque : rétinopathie, albuminurie, tabagisme ou hypertension.

Les participants ont été distribués au hasard dans deux groupes, dont l'un prenait 10 mg d'atorvastatine par jour et l'autre un placebo. Le principal critère de jugement était l'apparition d'une première complication aiguë de maladie

1. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et coll. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96.

14

ÉCHOGRAPHIES CE MOIS-CI

Complications cardiovasculaires chez les diabétiques nouveau en prévention primaire	14
Candidoses vulvovaginales récurrentes un traitement prophylactique de six mois	16
Nausées et vomissements postopératoires les mesures prophylactiques les plus efficaces	18
Maladie d'Alzheimer l'Aricept efficace ou pas ?	118
Erratum pas de cas de dommages péniens liés au Cialis	119
L'anastrozole (Arimidex) pour le cancer du sein précoce	119
Teveten Plus une nouvelle association contre l'hypertension coriace	153
Mise en garde rappel de certains produits de remplacement du potassium	153
Ménopause chute de la prescription d'hormonothérapie	156
Infections causées par le pneumocoque Prevmar pourrait être gratuit en 2005	158

coronarienne (infarctus du myocarde, angine instable, mort due à une maladie coronarienne aiguë, arrêt cardiaque non mortel), d'un premier AVC ou d'une première revascularisation coronarienne.

Des données frappantes

Les résultats de l'essai clinique sont impressionnants (*figure*). L'étude a d'ailleurs été interrompue deux ans plus tôt que prévu. Après quelque quatre ans de traitement, la statine a permis de réduire de :

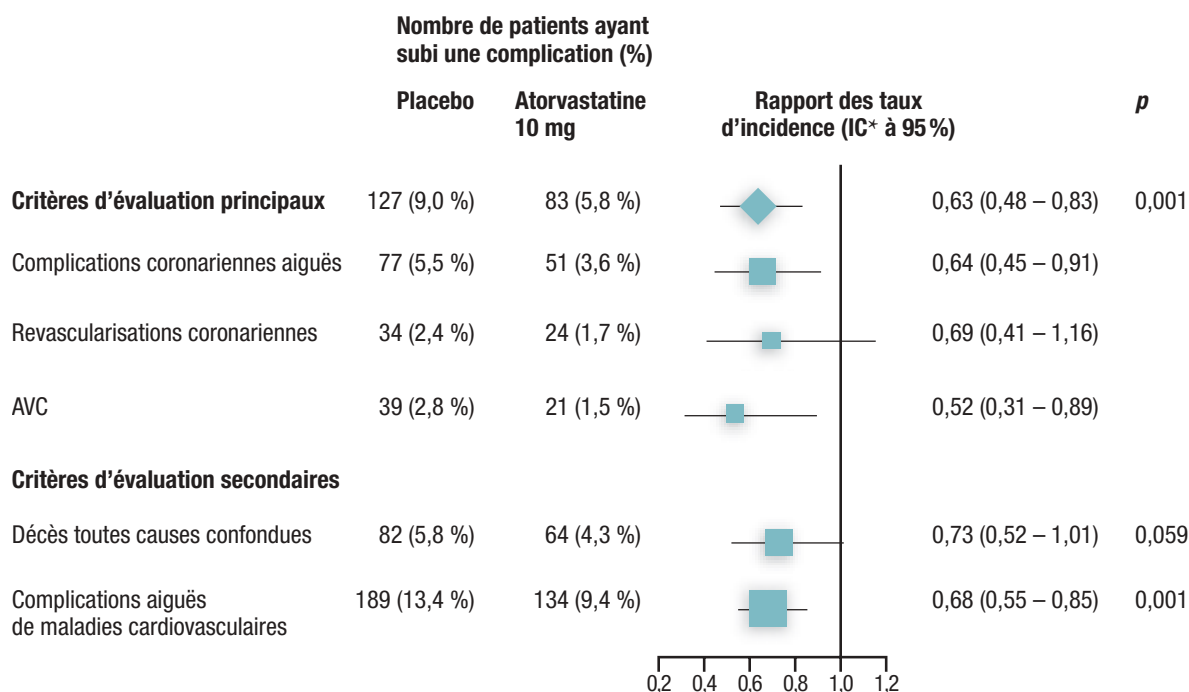
- 37 % l'incidence d'une première complication cardiovasculaire importante ;
- 36 % le risque de complications coronariennes aiguës ;

- 31 % le taux de revascularisation coronarienne ;
- 48 % le risque d'AVC ;
- 27 % le taux de mortalité.

« L'effet du traitement ne variait pas selon le taux de cholestérol avant le traitement », précisent les chercheurs. La concentration médiane de LDL dans le groupe sous atorvastatine a, par ailleurs, atteint 2 mmol/l. Bénéfice supplémentaire, le médicament n'a pas entraîné plus d'effets secondaires que le placebo, montre cette étude financée par le UK Department of Health, Diabetes UK et Pfizer.

La thérapie semble donc avantageuse. Il suffit de traiter 27 patients diabétiques avec 10 mg d'atorvastatine pendant quatre ans pour prévenir une première complication cardiovasculaire.

Figure. Effet du traitement sur les critères d'évaluation principaux et secondaires



* IC : intervalle de confiance.

Le nombre total de complications coronariennes aiguës, de revascularisations coronariennes et d'AVC pris séparément n'est pas équivalent à l'ensemble des événements principaux indiqués ci-dessus car seul le premier de ces troubles est compté comme point d'aboutissement. Par conséquent, une personne qui a eu un AVC et une revascularisation ne sera comptée qu'une seule fois dans le critère d'évaluation principal, mais sera incluse dans les revascularisations et les AVC. La taille des figures géométriques est proportionnelle au nombre de données statistiques disponibles.

Source : *Lancet* 2004 ; 364 : 685-96.

Taux de cholestérol LDL et statine

Les lignes directrices actuelles tiennent-elles toujours ? Faut-il encore se fier aux concentrations de LDL pour déterminer si un patient doit prendre une statine ? Forts de leurs données, les chercheurs contestent les recommandations en vigueur. Même les plus récentes du Adult Treatment Panel III (ATP III) du National Cholesterol Education Program².

En juillet dernier, l'ATP III indiquait que le taux de cholestérol LDL pouvait être réduit en dessous de 1,8 mmol/l chez les diabétiques qui avaient déjà eu une maladie cardiovasculaire. Mais pour ceux qui n'en avaient pas subi, le Panel ne recommandait pas clairement un traitement hypolipémiant quand la concentration de cholestérol LDL était inférieure à 2,6 mmol/l.

L'étude CARDS montre, au contraire, que la prise d'atorvastatine réduit de 26 % le risque de troubles cardiovasculaires importants chez les diabétiques dont le taux de cholestérol LDL initial était inférieur à 2,6 mmol/l. Et une faible concentration de LDL ne semble pas dangereuse. « La concentration de cholestérol LDL pendant le traitement était beaucoup plus basse que les taux visés actuellement dans la plupart des lignes directrices sur le traitement, et cela n'a soulevé aucune inquiétude sur le plan de la sécurité », écrivent la D^{re} Colhoun et ses collaborateurs.

« La fameuse théorie du *lower is better* semble confirmée par toutes les études : ASCOT-LLA, HPS et maintenant CARDS. Chez les patients diabétiques, il faut donc viser un taux de cholestérol LDL sous la barre des 2,0 mmol/l », estime pour sa part le D^r Lavoie.

Mais les patients nord-américains diffèrent des sujets britanniques. « Dans la vraie vie, la dose de 10 mg est généralement insuffisante pour nos patients », explique le spécialiste. « À cause de facteurs comme l'obésité et la nutrition, l'effet des statines est souvent supérieur chez les patients européens que chez les nôtres. L'observance médicamenteuse des premiers est également meilleure. »

Mais si des doses de plus de 10 mg d'atorvastatine sont nécessaires, des effets secondaires ne risquent-ils

pas de se produire ? « Il serait judicieux de prescrire au moins deux fois par année des analyses sanguines pour obtenir un profil enzymatique, musculaire et hépatique du patient, si on lui prescrit des doses de Lipitor entre 40 mg et 80 mg », conseille l'interniste.

Changement d'optique

Pour les chercheurs britanniques et irlandais, la question est maintenant close. « Le débat sur la pertinence de prescrire une statine à toutes les personnes atteintes de diabète de type 2 doit maintenant porter sur la question de savoir si certains patients présentent un risque suffisamment bas pour ne pas recevoir ce traitement. »

Le D^r Lavoie est d'accord. « Il faut non seulement normaliser la glycémie, mais aussi le métabolisme des patients diabétiques. La prise d'une statine permet, en outre, de protéger les vaisseaux sanguins, tout comme le recours aux hypoglycémiantes et aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Il faut proposer à ces patients tout notre arsenal. Mais l'observance au traitement risque d'être difficile. » ☞

Candidoses vulvovaginales récurrentes

un traitement prophylactique de six mois

Une étude vient de confirmer l'utilité d'un traitement donné aux femmes atteintes de candidoses vulvovaginales récurrentes : la prise hebdomadaire de 150 mg de fluconazole pendant six mois¹. Un traitement sûr et facile à prendre.

Les résultats obtenus sont intéressants : après six mois, 90 % des femmes sous fluconazole n'avaient pas eu de récurrences. Mais le traitement n'est pas magique : six mois après son arrêt, seulement 43 % des patientes échappaient encore aux candidoses. Néanmoins, les participantes traitées étaient deux fois plus nombreuses à ne pas avoir eu d'infection depuis un an

2. Grundy SM, Cleeman JI, Bairley Merz CN et coll. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004 ; 110 : 227-39.

1. Sobel JD, Wiesenfeld HC, Martens M et coll. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 876-83.

que celles qui avaient pris un placebo.

« Cette étude va changer les habitudes des cliniciens qui prescrivait une dose de 150 mg de fluconazole une fois par mois, ce qui n'est pas assez fréquent, ou une dose de 100 mg toutes les semaines, ce qui n'est pas suffisant », explique le **D^r Marc Steben**, médecin à la Clinique des maladies de la vulve et du vagin du Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Six mois de plus

L'essai clinique sur le fluconazole, dont les résultats ont été publiés dans le *New England Journal of Medicine*, porte sur 387 femmes souffrant de candidoses vulvovaginales récurrentes. Les participantes devaient avoir une candidose vaginale aiguë au moment de leur recrutement et en avoir subi au moins quatre au cours de la dernière année.

Les chercheurs – le **D^r Jack Sobel**, de Détroit, et ses collaborateurs – ont d'abord traité tous les sujets par trois doses de 150 mg de fluconazole (Diflucan®) prises à 72 heures d'intervalle. Les patientes guéries ont ensuite été aléatoirement réparties en deux groupes : l'un prenait une fois par semaine 150 mg de fluconazole pendant six mois et l'autre un placebo. Les participantes ont ensuite été suivies pendant six autres mois sans recevoir de médicament.

Le traitement antifongique s'est révélé efficace

Temps après la répartition aléatoire	Patientes sans candidose vaginale	
	Fluconazole	Placebo
6 mois (fin du traitement)	90,8 %	35,9 %
9 mois (période d'observation)	73,2 %	27,8 %
12 mois (période d'observation)	42,9 %	21,9 %

Le laps de temps médian avant la réapparition de l'infection atteignait 10,2 mois chez les sujets du groupe expérimental et 4,0 mois chez ceux du groupe témoin, montre également l'essai clinique subventionné par Pfizer.



D^r Marc Steben

Un trouble immunitaire local

Le D^r Marc Steben prescrit depuis longtemps le traitement étudié par le D^r Sobel et ses collaborateurs. L'efficacité de la thérapie dépend des patientes, explique-t-il. « Chez les femmes qui n'ont une candidose vaginale que depuis quelques mois, l'infection ne réapparaît généralement pas après l'arrêt du traitement. Mais celles qui en souffrent depuis 20 ans devront probablement être traitées à vie. Le problème vient du fait qu'elles ont un trouble immunitaire local. Les lymphocytes Th1, pour une raison qu'on ignore, ne fonctionnent pas normalement dans le vagin. »

La première étape avant de prescrire de manière prophylactique du fluconazole est, cependant, de confirmer la candidose par une culture. « Seulement 20 % des femmes qui semblent avoir une infection vaginale récurrente à *Candida* en ont vraiment une », précise le D^r Steben. Si la candidose est la cause la plus fréquente des vaginites aiguës, elle n'est souvent pas celle des vaginites récidivantes.

Différentes mesures sont parfois conseillées aux femmes qui ont des candidoses à répétition : faire traiter leur partenaire masculin, cesser la prise de contraceptifs oraux, éviter les minislips, les sous-vêtements en tissu synthétique et les jeans. « On n'a jamais démontré scientifiquement qu'il s'agissait de causes d'infection », avertit le clinicien. L'efficacité des lactobacilles ou de différentes diètes comme la « yeast connection » ou les régimes à faible teneur en sucre relève également du mythe.

Pas de résistance

La prise hebdomadaire de fluconazole ne risque-t-elle pas de créer des bactéries résistantes ? Dans l'étude, aucune souche de *Candida albicans* résistant au fluconazole n'a été détectée chez les participantes des deux groupes. Et aucun changement de la concentration minimale de fluconazole pour inhiber 90 % des isolats de *Candida* n'a été observé. « Pour des raisons inconnues, l'utilisation d'antifongiques sur

des personnes immunocompétentes n'entraîne pas de résistance. C'est également le cas avec le valacyclovir et l'herpès génital », explique le D^r Steben, également médecin-conseil à l'Institut national de santé publique du Québec.

Sur le plan des effets secondaires, le fluconazole semble sûr. Dans l'étude, seule une patiente, qui a eu des maux de tête, a cessé de prendre l'antifongique à cause d'un effet secondaire attribuable au médicament.

Des pharmaciens pourraient quand même se montrer réticents devant la prescription du médicament. « Les logiciels de pharmacologie indiquent qu'il y a des interactions entre le fluconazole et presque tous les médicaments. Les programmes ne prennent cependant pas en considération la dose prescrite pour la prophylaxie, qui est une fraction de celle dont a besoin une personne leucémique souffrant d'une mycose envahissante. À 150 mg, le fluconazole ne cause pas d'hépatotoxicité. » Le traitement serait donc sûr, bien toléré et assez efficace. Il est cependant relativement cher : entre 500 \$ et 600 \$ pour six mois. ☞

Nausées et vomissements postopératoires

les mesures prophylactiques les plus efficaces

Les nausées et vomissements postopératoires constituent un problème particulièrement pénible pour les patients. L'étude IMPACT a comparé la combinaison de six interventions antiémétiques effectuées pendant une opération. Il s'est avéré que leur efficacité dépendait du risque du patient.

Les auteurs de l'essai clinique concluent que les approches antiémétiques multiples doivent être réservées aux malades particulièrement susceptibles d'avoir des nausées et des vomissements. Chez ceux qui présentent une

faible probabilité d'en souffrir, une prophylaxie est rarement nécessaire. Quand le risque devient modéré, une seule intervention peut être suffisante.

« C'est une excellente étude, comportant plusieurs milliers de cas, qui confirme que nos propres pratiques sont adéquates. On savait que l'utilisation de plusieurs modalités donnait de meilleurs résultats. L'étude l'a prouvé de façon scientifique », commente le D^r Serge Lenis, chef du Département d'anesthésiologie du Centre hospitalier de l'Université de Montréal.

De nombreuses combinaisons d'intervention

Le D^r Christian Apfel, de la University of Louisville, aux États-Unis, et ses collaborateurs ont étudié chez 5161 patients l'effet de six mesures prophylactiques possibles qu'ils ont combinées. Trois interventions consistaient en l'administration de médicaments antiémétiques pendant l'opération : l'ondansétron, la dexaméthasone et le dropéridol. Les trois autres mesures testées étaient le recours au propofol plutôt qu'à un anesthésique volatil, le remplacement du protoxyde d'azote par de l'azote, et l'utilisation du rémifentanyl, un opioïde à action très brève, à la place du fentanyl.

Tous les patients présentaient au moins 40 % de risque d'avoir des nausées et des vomissements postopératoires, car ils avaient au moins deux des facteurs de risque suivants :

- sexe féminin ;
- fait de ne pas fumer ;
- antécédents de nausées et de vomissements postopératoires ou de mal des transports ;
- administration prévue d'opioïdes après l'opération.



D^r Serge Lenis

La combinaison gagnante

L'étude fournit quelques statistiques intéressantes, selon le D^r Lenis. En moyenne, 34 % des patients ont eu des nausées et des vomissements. L'action des trois antiémétiques, dont l'efficacité était similaire, a été supérieure à celle des autres interventions :

Médicament	Réduction des nausées et des vomissements
Ondansétron	26 %
Dexaméthasone	26 %
Dropéridol	25 %
Propofol	19 %
Azote	12 %

Quelle combinaison a été la plus efficace ? Une association a permis de réduire à 17 % le taux de patients nauséux : propofol, azote, rémifentanil, ondansétron, dexaméthasone et dropéridol. À l'autre bout du spectre, la combinaison d'anesthésique volatil, du protoxyde d'azote, du fentanyl et l'absence d'antiémétiques ont produit une incidence de nausées et de vomissements de 59 %.

L'augmentation du nombre d'antiémétiques administrés réduisait le taux de nausées et de vomissements postopératoires.

Incidence	Nombre d'antiémétiques
52 %	Aucun
37 %	1
28 %	2
22 %	3

Les chercheurs ont également découvert qu'avec chaque intervention supplémentaire, l'action antiémétique du produit ajouté diminuait. « La réduction du risque absolu que donne une deuxième ou une troisième intervention est moins élevée que celle de la première (peu importe la combinaison choisie). Par conséquent, le meilleur résultat auquel on peut s'attendre est une réduction du risque relatif de nausées et de vomissements

postopératoires de 70 %, même quand une anesthésie totalement par voie intraveineuse est utilisée en association avec les trois antiémétiques. »

La meilleure stratégie

Lequel des trois médicaments antiémétiques faut-il privilégier ? Ils sont aussi efficaces l'un que l'autre. Les chercheurs proposent la dexaméthasone comme premier choix ; car elle semble sans danger et est peu onéreuse. L'ondansétron, lui, est considéré comme relativement sûr, mais coûte plus cher. Quant au dropéridol, il peut causer à faible dose une dysphorie et pourrait être associé à une arythmie cardiaque maligne, comme la torsade de pointe, mais il y a peu de preuves que les doses utilisées pour prévenir les vomissements déclenchent cette complication, précisent les auteurs.

« Une stratégie de traitement raisonnable serait d'utiliser la dexaméthasone et l'anesthésie totalement par voie intraveineuse comme traitements prophylactiques de première et de deuxième intention contre les nausées et les vomissements postopératoires, et de garder les antagonistes de la sérotonine comme traitement de dépannage », conseillent les chercheurs. Les médicaments de dépannage sont inefficaces quand ils ont été utilisés auparavant de manière prophylactique.

L'étude laisse le D^r Lenis un peu sur sa faim. « Je trouve que les chercheurs ne vont pas assez loin pour 2004. Lequel des antagonistes des 5-HT₃ (famille à laquelle appartient l'ondansétron) devrait-on utiliser ? Les auteurs ne parlent pas non plus des agents classiques comme les antagonistes de la dopamine, dont certains antipsychotiques tel que le Stémétil®, ou d'antihistaminiques tels que le Graval® qui ont des propriétés antiémétiques très fortes. Mais l'essai clinique était déjà énorme. » ☞

1. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M et coll. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2441-51.

(Suite à la page 118) >>>

Maladie d'Alzheimer

l'Aricept efficace ou pas ?

« Le donépézil n'est pas rentable, car ses avantages sont inférieurs aux seuils minimaux pertinents », ont lancé, étude à l'appui, des chercheurs britanniques dans le *Lancet*¹. L'Aricept^{MC} pourrait-il ne pas être aussi efficace qu'on l'aurait cru ?

L'étude AD2000 montre que les patients traités avec le donépézil ont des résultats de 0,8 point supérieur au mini-examen de l'état mental et de un point supérieur au test BADLS (échelle des activités de la vie quotidienne), pendant les deux premières années, par rapport aux sujets qui prenaient un placebo. Toutefois, le médicament ne présentait aucun avantage en ce qui concerne :

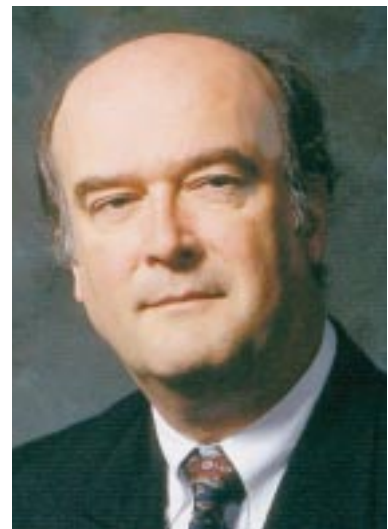
- le placement en institution des patients (42 % dans le groupe expérimental contre 44 % dans le groupe témoin, au bout de trois ans) ;
- la progression des incapacités (58 % dans le groupe expérimental contre 59 % dans le groupe témoin, au bout de trois ans) ;
- les symptômes comportementaux et psychologiques ;
- les coûts de santé formels ;
- le temps bénévole des personnes qui prennent soin des sujets ;
- les événements indésirables ou les décès.

Les chercheurs britanniques avaient recruté 565 patients souffrant de la maladie d'Alzheimer d'une intensité de faible à modérée vivant dans la collectivité. Les sujets randomisés ont reçu quotidiennement, au cours d'une phase de préinclusion de douze semaines, 5 mg par jour de donépézil ou un placebo. Les 486 patients qui ont terminé cette étape ont de nouveau été distribués aléatoirement en deux groupes qui recevaient soit un placebo, soit 5 mg ou 10 mg par jour d'Aricept

1. AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004 ; 363 : 2105-15.

pendant des périodes de 48 semaines entrecoupées de pauses sans médicament de plusieurs semaines.

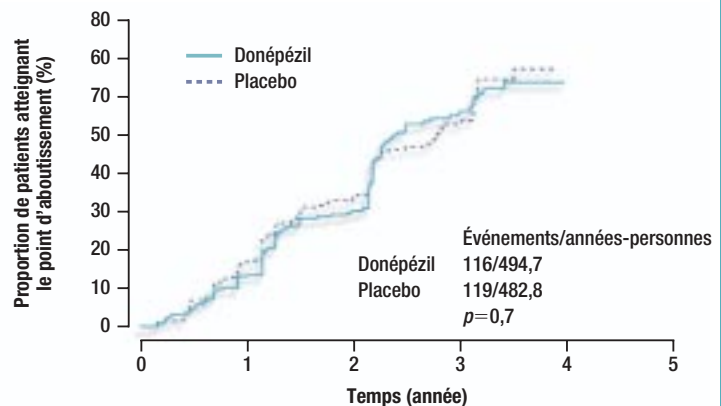
« On ne peut pas utiliser les conclusions de cette étude », estime le D^r Alain Robillard, neurologue spécialisé en démence à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, à Montréal. Les défauts de la recherche sont trop importants. Ainsi, seulement 565 plutôt que 3000 patients ont été recrutés, et plus de 400 ont quitté l'étude uniquement au cours des deux premières années (ils ont cessé le traitement, ont été placés, ont abandonné l'essai clinique ou sont morts). « C'est sur les sujets restant que reposent les conclusions de l'étude. C'est inacceptable », pense le spécialiste.



D^r Alain Robillard

Le concept de

Temps écoulé avant l'incapacité à accomplir ses activités quotidiennes*, l'entrée dans une institution ou les deux.



Nombre de sujets						
Donépézil	281	203	126	45	1	
Placebo	282	199	122	50	0	

* Perte de deux activités de base ou de six activités instrumentales de la vie quotidienne. Source : *Lancet* 2004 ; 363 : 2105-15.

Erratum

pas de cas de dommages péniers liés au Cialis

Il ne semblerait pas y avoir eu de cas de dommages péniers associés au tadalafil (Cialis®), contrairement à ce que mentionnait l'article sur le Bell Magnum Bullet (un produit contenant une substance s'apparentant au Cialis) paru en juillet dernier. L'avis de Santé Canada, sur lequel se basait le texte, indiquait que « l'usage du tadalafil peut, dans des cas extrêmement rares, endommager le tissu pénien et entraîner une impuissance permanente. »

Santé Canada mentionnait l'éventualité de cette atteinte à cause de la possibilité qu'un patient prenant du tadalafil puisse souffrir de priapisme, un problème qui, s'il n'est pas rapidement traité, risque d'endommager les tissus péniers. La monographie du Cialis indique d'ailleurs que « aucun cas de priapisme n'a été signalé au cours des études cliniques sur CIALIS. Toutefois, de rares cas de priapisme ont été signalés au cours d'études de pharmacovigilance sur des inhibiteurs de la PDE₅, y compris le tadalafil. » ❧

l'essai clinique est également déroutant. « Cesser de donner le médicament pendant un laps de temps est contraire à toutes les recommandations que l'on a reçues depuis plusieurs années. Dans les premières études sur l'Aricept, on s'est rendu compte que lorsque les patientes arrêtaient leur traitement à la fin des cinq mois de l'essai clinique, leur état se détériorait. Donc, si l'on reproduit artificiellement cet effet-là, on aggrave l'état des sujets. Les résultats vont ainsi forcément être négatifs. »

Les résultats de l'essai clinique AD2000 va par ailleurs à contre-courant des données des autres études. Ils ne font pas le poids, selon le D^r Robillard, contre les conclusions de la quarantaine de publications qui montrent l'efficacité des inhibiteurs de la cholinestérase sur le plan cognitif comportemental et dans la vie de tous les jours. ❧

L'anastrozole (Arimidex) contre le cancer du sein précoce

par Francine Fiore

Déjà utilisé dans le traitement du cancer du sein avancé chez les femmes ménopausées, l'anastrozole (Arimidex®), un inhibiteur de l'aromatase, a été approuvé de manière conditionnelle comme traitement adjuvant du cancer du sein précoce en présence de récepteurs hormonaux positifs.

Les avantages de l'anastrozole ont été démontrés au cours de l'étude ATAC (*Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination*) réalisée auprès de 9366 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein opérable. Après quatre ans de traitement, 86,9 % des patientes traitées par l'anastrozole n'avaient toujours pas eu de récurrences, comparativement à 84,5 % de celles qui prenaient du tamoxifène. Les résultats étaient encore meilleurs chez les femmes dont la tumeur possédait des récepteurs hormonaux.

De même, le traitement à l'anastrozole a entraîné une diminution de 58 % de l'incidence des cancers du sein contralatéraux, comparativement au tamoxifène. En présence de récepteurs hormonaux, cette réduction atteignait 61 % dans le groupe sous anastrozole, comparativement au groupe traité par le tamoxifène.

Pour femmes ménopausées seulement

Pour le D^r André Robidoux, chirurgien oncologue au Centre hospitalier de l'Université de Montréal et titulaire de la Chaire du cancer du sein à l'Université de Montréal, l'homologation de l'anastrozole pour le traitement des cancers du sein précoces, soit de stades 1 et 2, est une excellente nouvelle. Mais ce médicament n'est indiqué que chez les patientes ménopausées.

« Il ne s'agit pas de laisser de côté le tamoxifène qui demeure le traitement antihormonal de choix pour les femmes qui ne sont pas ménopausées. Il le reste aussi pour prévenir le cancer du sein chez les femmes à risque », précise le spécialiste.

Par ailleurs, l'étude ATAC a démontré que les effets secondaires généralement associés au traitement antihormonal étaient moins fréquents avec

(Suite à la page 122) >>>

◀◀◀ (Suite de la page 119)

l'anastrozole. Ce médicament a ainsi été associé à moins de cancers de l'endomètre, de saignements et d'écoulements vaginaux, de problèmes vasculaires cérébraux, de thrombo-embolies veineuses et de bouffées de chaleur.

Bien sûr, l'anastrozole ne comporte pas que des avantages. À cause de la diminution des concentrations d'œstrogènes qu'il entraîne, une réduction de la densité minérale osseuse peut se produire. Les patientes prenant de l'anastrozole ont ainsi connu plus de troubles musculosquelettiques et de fractures que celles qui recouraient au tamoxifène.

« Les femmes atteintes d'ostéoporose ou présentant un risque élevé d'en souffrir devraient faire évaluer leur densité osseuse par ostéodensitométrie et recevoir un traitement adéquat », indique le D^r Robidoux.

Ainsi, le médecin de famille dont la patiente prend de l'anastrozole doit s'assurer qu'elle a un apport suffisant en calcium et en vitamine D. Il doit également surveiller son profil lipidique. L'étude ATAC a montré que les patientes traitées par l'anastrozole étaient plus nombreuses à présenter un taux de cholestérol sérique élevé que les sujets recevant du tamoxifène (6,8 % contre 2,6 %).

Comme toutes les analyses des données sur l'anastrozole ne sont pas encore terminées, la nouvelle indication du médicament est conditionnelle à la confirmation de ses bienfaits cliniques. Actuellement, le traitement adjuvant par l'anastrozole est de

(Suite à la page 153) ▶▶▶

◀◀◀ (Suite de la page 122)

cinq ans. La durée optimale n'a pas encore été établie. « On ne connaît pas encore son effet sur la survie globale », précise le D^r Robidoux.

L'anastrozole, un produit d'AstraZeneca, est offert en comprimés de 1 mg au coût de 184 \$ pour une boîte de 30. Ce médicament est remboursable par le régime d'assurance médicaments du Québec. ☞

Teveten Plus

une nouvelle association contre l'hypertension coriacle

par Guy Saloum

Santé Canada a homologué, il y a quelques mois, le Teveten[®] Plus pour le traitement de l'hypertension chez les patients dont la pression ne peut être maîtrisée par une monothérapie. Le nouveau produit renferme en effet deux médicaments, soit 600 mg d'éprosartan, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide, un diurétique.

En raison de la présence d'hydrochlorothiazide, le Teveten Plus est contre-indiqué chez les patients souffrant d'anurie ou d'insuffisance rénale grave ou encore qui sont hypersensibles aux diurétiques thiazidiques et autres médicaments dérivés des sulfamides. L'éprosartan, pour sa part, peut à l'occasion provoquer une hypotension symptomatique, surtout chez les patients qui ont

subi une déplétion du volume de liquides.

La prise de Teveten Plus doit, par ailleurs, être rapidement cessée chez les patientes qui deviennent enceintes. En ce qui concerne les effets indésirables du médicament, les plus fréquents dans les essais cliniques étaient les étourdissements (4,1 %) et les céphalées (3,4 %).

Plus cher ou plus économique ?

Le Teveten Plus permet-il de faire des économies ? Le médicament, qui, pour l'instant, n'est pas couvert par le régime d'assurance médicaments du Québec, coûte environ 42 \$ pour un traitement de 30 jours. Par contre, le Teveten ordinaire revient lui aussi à quelque 42 \$ pour un mois, auxquels il faut ajouter le prix de l'hydrochlorothiazide générique pendant 30 jours, soit 8 \$. Mais ces deux derniers médicaments sont couverts. « Il va de soi que le Teveten Plus, remboursé par les compagnies d'assurance privées, sera désavantagé tant qu'il ne figurera pas sur la liste des médicaments assurés par la RAMQ », résume le pharmacien **Luc Bergeron**, attaché au Centre hospitalier de l'Université Laval. ☞

Mise en garde

rappel de certains produits de remplacement du potassium

Certains produits de remplacement du potassium à

(Suite à la page 156) ▶▶▶

◀◀◀ (Suite de la page 153)

libération prolongée sont rappelés parce que, selon des analyses de Santé Canada, il serait possible qu'ils ne relâchent pas de façon fiable leur élément principal. Certains ont libéré du potassium à une concentration ou à un rythme trop faible, d'autres à une cadence trop rapide. Il s'agit des produits Euro-K 8 SR, Euro-K 20 SR, Euro-K 600 SR, Riva-K 8 SR et Riva-K 20 SR.

En fait, tous les lots des produits Euro-K et Riva-K sont visés, sauf les lots d'Euro-K EKT 404 et d'EKT 405 qui sont actuellement étudiés. Santé Canada conseille donc aux consommateurs de rapporter les médicaments concernés à leur pharmacien pour obtenir un produit de remplacement approprié, si cela est nécessaire.

Pour leur part, les médecins qui ont prescrit les produits rappelés à des patients souffrant d'une affection du cœur, du foie ou des reins devraient vérifier si le remplacement de leur potassium est adéquat. Santé Canada encourage en particulier les personnes ayant consommé les produits Euro-K 8 ou Riva-K 8 SR à communiquer avec leur praticien pour faire mesurer leur kaliémie.

Symptômes

Certains des lots visés par le rappel libèrent du potassium à une concentration inférieure à celle qui est prévue :

- Euro-K 8 SR en capsules, lot EKE 302, exp. 2005, OC ;
- Riva-K 8 SR en capsules, lot KERK 804A, exp. 2005, MR ;
- Riva-K 8 SR, lots KJRK 805A et KJRK 805B, exp. 2005, AL.

Comme de nombreux patients

souffrant d'hypokaliémie sont asymptomatiques, c'est souvent l'analyse sanguine qui permet de déceler le problème. Les symptômes, lorsqu'ils sont présents, varient énormément. Ils vont de troubles comme la fatigue, la douleur musculaire et la faiblesse, lorsqu'il s'agit d'une forme bénigne d'hypokaliémie, à une paralysie complète et à une incapacité à respirer dans les formes très graves.

À l'opposé, les produits de remplacement qui libèrent du potassium à un rythme supérieur à celui qui est spécifié peuvent causer, entre autres, des troubles gastro-intestinaux comme des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, de la diarrhée et une indigestion.

« En raison de la diversité des écarts par rapport aux spécifications, il est difficile de prévoir exactement tous les symptômes qui pourraient se manifester par suite de l'utilisation de ces produits », prévient Santé Canada. Jusqu'à présent, aucune réaction indésirable due à l'emploi des produits de remplacement concernés n'a été déclarée au pays. ☞

Ménopause

chute de la prescription d'hormonothérapie

par Francine Fiore

Selon une récente étude d'IMS Health, les ordonnances d'hormonothérapie substitutive exécutées au Canada ont chuté de

(Suite à la page 158) ▶▶▶

◀◀◀ (Suite de la page 156)

26,8 % en 2003 par rapport à l'année précédente. Alors qu'il y avait eu 11,6 millions d'ordonnances pour ces médicaments en 2002, on n'en comptait que 8,5 millions en 2003. La baisse semble d'ailleurs se poursuivre. Ainsi, de juin 2003 à juin 2004, le nombre de prescriptions exécutées n'a atteint que 7,5 millions.

Cette diminution fait suite à la publication des résultats de l'étude *Women's Health Initiative* portant sur l'hormonothérapie associant des œstrogènes à un progestatif. Publiés en 2002, les résultats ont démontré que les risques étaient plus nombreux que les avantages chez les femmes qui utilisaient ce traitement comparativement au placebo.

Bien que tous les modes d'administration de l'hormonothérapie soient à la baisse, les ordonnances de timbres et de comprimés contenant à la fois des œstrogènes et un progestatif ont diminué moins rapidement que les autres. Cela indique une préférence des

médecins et des patientes pour ces nouvelles formes de traitement plus pratiques. ☞

Infections causées par le pneumocoque

Prevnar pourrait être gratuit en 2005

Le Prevnar®, vaccin conjugué contre le pneumocoque, pourrait être offert gratuitement aux enfants au début de 2005. À la mi-septembre, une certaine confusion s'est produite quand l'équipe parlementaire de l'ADQ a annoncé : « le vaccin Prevnar enfin offert gratuitement. »

Dans les faits, la décision n'avait pas encore été officiellement prise. Le Comité d'immunisation du Québec avait recommandé au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) d'inclure le Prevnar dans le calendrier normal d'immunisation, mais des discussions étaient toujours en cours au sein de la Santé publique quant à l'organisation de la vaccination. Le produit, qui coûte quelque 400 \$, comprend quatre doses.

« Il y a des coûts liés au vaccin, et il faut s'assurer que le personnel du réseau est en mesure de l'administrer. C'est ce que l'on est en train d'évaluer. Si tout se déroule bien, on pourrait voir les premiers enfants vaccinés gratuitement avec le Prevnar au début de l'année 2005 », a rectifié M^{me} Dominique Breton, porte-parole du MSSS. ☞

Rectificatif

Une malencontreuse interprétation a causé une erreur dans le texte intitulé « La bronchiolite », des D^{rs} Georges Rivard et Jacques Bouchard (*Le Médecin du Québec*, volume 39, numéro 9, septembre 2004, page 76, tableau I).

Sous bronchiolite, à droite du mot étiologie, on aurait dû lire : VRS surtout (+adénovirus, influenza, para-influenza).

Nous prions les auteurs et les lecteurs de nous en excuser.