

par Emmanuèle Garnier

Dosage de l'APS un nouveau seuil pour les hommes jeunes



Le Dr Fred Saad.

Chez les hommes relativement jeunes, la biopsie de la prostate devrait être prescrite à un taux d'antigènes prostatiques spécifiques (APS) plus bas que ce que recommandent les normes actuelles, ont découvert des chercheurs américains qui publient leurs résultats dans le *New England Journal of Medicine*¹.

« Nous avons trouvé que chez les hommes de moins

de 60 ans, si la biopsie était pratiquée à un seuil de 2,6 ng/ml au lieu de 4,1 ng/ml, on doublerait le taux de détection du cancer, qui passerait de 18 % à 36 %, alors que la spécificité du test ne chuterait que de 0,98 à 0,94 », indiquent la D^{re} Rinaa Punglia et ses collaborateurs dans leur article.

Cette découverte n'est pas inattendue. Au Centre hospitalier de l'Université de Montréal, le Dr Fred Saad, directeur de l'Unité d'uro-oncologie, utilise lui-même le seuil de 2,6 ng/ml depuis longtemps déjà chez les hommes jeunes. « Moins un patient est âgé, plus petite est sa prostate et plus une concentration d'APS de 4 ng/ml est anormale. Si l'on attend que le taux d'antigènes atteigne ce seuil, il y a un risque que le cancer ait commencé à envahir la capsule et à se propager dans les régions avoisinantes. Par contre, chez les hommes plus âgés, une concentration de 4 ng/ml est un seuil adéquat. »

L'un des auteurs de l'étude, le Dr William Catalona, que le Dr Saad connaît bien, avait calculé dans ses travaux précédents que lorsque la biopsie est pratiquée à une concentration d'APS se situant entre 2,6 ng/ml et 4 ng/ml, il y a de 20 % à 25 % de chances de détecter une tumeur maligne. « Normalement, quand le résultat du dosage est entre 4 ng/ml et 10 ng/ml, la probabilité de trouver un cancer est aussi de 20 % à 25 %. En baissant notre seuil à 2,6 ng/ml, on parvient à multiplier par deux notre taux de détection du cancer », précise le Dr Saad.

Un biais de vérification

Comment expliquer qu'on se soit toujours basé sur un seuil d'APS trop élevé chez les hommes de moins de 60 ans ? La méprise tient au biais de vérification que comportaient les études précédentes. Cette erreur survient quand la présence ou l'absence de la maladie n'est pas déterminée chez tous les sujets testés et quand la probabilité de la confirmation dépend du résultat du test évalué. Ainsi, comme la vérification de la présence du cancer était plus probable chez les hommes dont le résultat du test de l'APS était positif, la sensibilité apparente de l'épreuve en était accrue et sa spécificité réduite.

Pour obtenir une estimation exempte de biais de vérification, les chercheurs ont analysé les données provenant de 6691 hommes qui avaient passé un test

16

1. Punglia RS, D'Amico AV, Catalona WJ, et al. Effect of verification bias on screening for prostate cancer by measurement of prostate-specific antigen. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 335-42.

ÉCHOGRAPHIES CE MOIS-CI

Dosage de l'APS	
un nouveau seuil pour les hommes jeunes	16
Résultats définitifs de l'étude WHI	
le débat fait rage de plus belle	17
Étude ACCESS	
réduction de l'hypertension et du nombre des AVC.....	19
Mises en garde	
Investigation du coroner	
Attention aux doses supratherapeutiques d'opiacés.....	20
Tequin et les problèmes de glycémie.....	22
Arthrose	
le diclofénac « nouveau » est arrivé.....	23
Hypercholestérolémie	
Ezetrol : en renfort aux statines.....	24
Le trouble de la personnalité limite	
une vidéo produite par l'hôpital Robert-Giffard.....	25
Bibliographies	
La guérison par le plaisir	26
Comprendre et combattre la douleur.....	26
Inégalités sociales et sanitaires parmi les tout-petits !.....	153
Tableau d'honneur	
Nouveau président de la FMRQ.....	158

de dosage de l'APS et un examen rectal digital. La plupart des sujets avaient 50 ans et plus. Les participants âgés de 40 à 50 ans n'étaient admis à cette étude que s'ils étaient de race noire ou s'ils avaient des antécédents familiaux de cancer de la prostate.

Au cours de l'étude, 705 hommes ont été soumis à une biopsie. Elle s'est révélée positive chez 182 d'entre eux. À partir de ces données, les chercheurs ont construit un modèle et l'ont utilisé pour évaluer la probabilité de détecter un cancer de la prostate par une biopsie chez les 6691 hommes de la cohorte. Ces calculs de probabilité ont ensuite été utilisés pour évaluer la sensibilité et la spécificité de différents seuils d'APS.

Après l'ajustement pour le biais de vérification, il s'est avéré que, chez les hommes de moins de 60 ans, le seuil de 4,1 ng/ml donne au test de l'APS une sensibilité de 0,18. Conséquence : 82 % des cancers de la prostate passent inaperçus. L'épreuve a cependant une spécificité de 0,98, ce qui réduit à seulement 2 % le nombre d'hommes sans cancer de la prostate qui subissent une biopsie. Par contre, la valeur de 2,6 ng/ml permet d'obtenir une sensibilité de 0,36 et une spécificité de 0,94.

Chez les hommes de plus de 60 ans, le seuil de 4,1 ng/ml confère au dosage de l'APS une sensibilité de 0,35, avec l'ajustement. Ainsi, 65 % des cancers de la prostate ne sont alors pas détectés. La spécificité est de 0,88, ce qui fait que 12 % des hommes subissent inutilement une biopsie.

Le prix d'une meilleure sensibilité

L'abaissement du seuil d'APS a évidemment une contrepartie : la multiplication des biopsies, des diagnostics et des traitements. « C'est le prix qu'on doit accepter de payer, estime le D^r Saad, également professeur à l'Université de Montréal. Il est possible qu'on détecte ainsi un cancer à évolution plus lente chez un patient qui serait mort avant que la maladie se manifeste. Mais je sais par d'autres publications que plus de 80 % des tumeurs malignes que l'on trouve avec un taux d'APS de 2,6 ng/ml se révèlent agressives sur le plan histologique. Le cancer de la prostate est encore le deuxième tueur. »

Des questions essentielles restent par ailleurs en

suspens, soulignent, pour leur part, les D^{rs} Fritz Schröder et Ries Kranse, qui signent l'éditorial accompagnant l'étude dans le *New England Journal of Medicine*².

La détection de cancers qui seraient autrement passés inaperçus réduira-t-elle la mortalité ? Accroîtra-t-elle la qualité de vie des patients traités ? ❧

Résultats définitifs de l'étude WHI

le débat fait rage de plus belle



Le D^r André Lalonde.

Les résultats définitifs de l'étude Women's Health Initiative (WHI) sur l'hormonothérapie et les maladies cardiaques viennent d'être rendus publics¹. Peu de nouveautés : la prise d'œstrogènes et d'un progestatif augmente de 24 % le risque de problèmes coronariens. Six cas de plus par 10 000 femmes par année. Mais, fait à noter, la probabilité de troubles cardiaques s'accroît

de 81 % durant la première année du traitement.

Certaines données de la WHI, qui apparaissent maintenant avec plus de clarté, sont cependant consternantes : le taux d'abandons s'est élevé à 42 % chez les femmes sous hormonothérapie et à 38 % dans le groupe témoin. « Comme gynécologue, je considère que cela soulève beaucoup de doutes sur la valeur de l'étude WHI. Une perte de 40 % des sujets est inacceptable. En outre, les points d'aboutissement de l'étude consistent en des crises cardiaques et des décès dus à des troubles coronariens, des problèmes qui étaient tout de même rares », critique le D^r André Lalonde, vice-président de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC).

2. Schröder FH, Kranse R. Verification bias and the prostate-specific antigen test – Is there a case for a lower threshold for biopsy? *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 393-5.

1. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 523-34.



Le D^r Jean-Claude Tardif.

Directeur de la recherche clinique à l'Institut de cardiologie de Montréal, le D^r **Jean-Claude Tardif** est lui aussi préoccupé par l'important taux d'abandon. « Il faut cependant relativiser. Compte tenu du nombre de sujets, il reste quand même suffisamment de femmes pour tirer des conclusions intéressantes. Les résultats de cet essai clinique vont d'ailleurs dans le même sens que

ceux de toutes les autres études. »

L'étude WHI a été faite auprès de 16 608 femmes. Âgées de 50 à 79 ans au moment du recrutement, elles ont pris, selon la randomisation, soit un placebo, soit une association d'œstrogènes équin conjugués et de médroxyprogestérone, pendant 5,2 ans en moyenne. Le risque relatif d'apparition d'un problème cardiovasculaire, qui était de 1,24 au cours de toute l'étude, s'est élevé à 1,81 pendant la première année, mais a chuté dès la deuxième année et n'était plus significatif.

Une étude représentative ?

Les médecins peuvent-ils prescrire l'hormonothérapie en toute tranquillité d'esprit ? « Un risque relatif de 1,24 n'est pas très important, estime le D^r Lalonde. À la SOGC, nous recommandons que l'hormonothérapie ne soit prescrite que de trois à cinq ans, immédiatement à la ménopause, à des femmes qui présentent des symptômes. Celles qui continuent ensuite à en avoir doivent discuter de la poursuite du traitement avec leur médecin. Le risque n'est pas assez élevé pour conseiller aux patientes de ne pas prendre d'hormones. »

Le D^r Tardif, lui, se montre particulièrement prudent devant l'augmentation de 24 % du risque. « Je ne prescrirais pas d'hormonothérapie à des femmes atteintes d'athérosclérose avérée, qui ont déjà eu un accident vasculaire cérébral, un infarctus, de l'angine ou qui souffrent d'athéromatose périphérique. » Et pour les patientes qui n'ont pas de maladies cardiaques patentées ? « Leur risque absolu de complications coronariennes est

petit. Mais pour exposer une patiente à ce risque, si faible soit-il, il faut s'assurer qu'il est contrebalancé par un avantage important. »

Pendant la première année, le risque relatif de complications coronariennes s'est tout de même élevé à 1,81. « Il est évident qu'on doit prendre au sérieux une telle valeur, précise le D^r Lalonde. S'il est vrai qu'il y a un risque pour les femmes âgées de 63 ans en moyenne, il faut y penser à deux fois avant de leur prescrire une hormonothérapie. Mais de toute façon ce type de patientes ne devrait pas prendre d'hormones. »

Les participantes de l'étude WHI ne sont pas représentatives des femmes à qui les cliniciens prescrivent des œstrogènes. Bien des experts remettent d'ailleurs en question l'utilité des résultats de cette recherche. « En 30 ans de pratique clinique, je n'ai jamais entendu parler de médecins qui commençaient à prescrire une hormonothérapie à des femmes de 70 ans », affirme le gynécologue-obstétricien.

Toutefois, il serait quand même possible de tirer des leçons de l'étude WHI, selon le D^r Tardif. « Les auteurs se sont intéressés à la question de l'âge des patientes et ont montré que l'hormonothérapie substitutive avait les mêmes effets sur le plan cardiaque chez les femmes plus jeunes que chez celles d'âge moyen. Néanmoins, les analyses de sous-groupes sont toujours risquées. »

Le retour du pendule

Et si, dans l'étude WHI, l'hormonothérapie avait été entreprise dès le début de la ménopause, avant que l'athéromatose ne se soit installée ? Les hormones auraient alors peut-être pu avoir un effet cardioprotecteur, avancent plusieurs médecins.

« Il faut le prouver, réplique le D^r Tardif. Dans la littérature scientifique, aucun essai randomisé ne le démontre. » L'hypothèse ne séduit d'ailleurs pas le cardiologue. « Ce serait une thérapie bizarre : elle permettrait de prévenir les problèmes cardiaques à la périménopause, mais deviendrait dangereuse après... Les recherches en cytopathologie et les études d'échographie intravasculaire montrent que l'athéromatose coronarienne apparaît entre 20 et 30 ans. »

Pourtant la Nurses' Health Study indiquait que l'hormonothérapie substitutive semblait réduire les risques de problèmes coronariens graves chez les femmes sans maladie cardiaque. « Il s'agit

d'une étude épidémiologique. Elle a donc peu de valeur comparée aux essais cliniques randomisés », répond le cardiologue.

« Il est certain que la WHI est une bonne étude », reconnaît le D^r Lalonde. Elle a d'ailleurs permis de ramener le pendule qui était allé un peu trop loin en faveur de l'hormonothérapie. « Aux États-Unis, contrairement au Canada où cela n'était pas une indication, certains médecins proposaient ce traitement pour prévenir les maladies cardiaques. »

La Women's Health Initiative laisse néanmoins dans son sillage des questions sans réponse. « Ni l'étude WHI ni personne n'explique pourquoi les femmes ont une incidence de maladies cardiaques beaucoup plus faible que les hommes avant la ménopause, et que dans les 10 ans qui suivent leur taux rattrape ou dépassent celui de ces derniers. »

Étude ACCESS

réduction de l'hypertension et du nombre des AVC

L'administration prolongée du candésartan cilexétel rapidement après un accident vasculaire cérébral (AVC) serait bénéfique, selon les résultats de l'essai clinique ACCESS¹. Au bout d'un an, le nombre de décès et de problèmes vasculaires en serait diminué de 53 %. Toutefois, malgré ce résultat impressionnant, l'étude ne bouleversera pas le traitement d'urgence des AVC.

L'essai clinique *Acute Candesartan Cilexetil in Stroke Survivors* a en réalité un peu raté sa cible. Le chercheur allemand **Joachim Schrader** et ses collaborateurs n'ont pas réussi à obtenir la légère réduction de la pression sanguine qu'ils voulaient étudier chez des sujets venant de subir un AVC. Néanmoins, après un an, les résultats qu'ils ont récoltés étaient tellement favorables au candésartan que l'essai clinique a été stoppé prématurément.

Dans cette étude, financée par AstraZeneca et qui devait porter sur 500 sujets, seulement 342 patients y ont finalement participé. Au moment du recrutement,

les participants étaient tous hypertendus, présentaient un déficit moteur, et leur tomодensitogramme cérébral excluait la présence d'une hémorragie intracrânienne.

Répartis aléatoirement en deux groupes, les sujets ont reçu durant sept jours soit du candésartan cilexétel soit un placebo. Le traitement initial a débuté par une dose de 4 mg le premier jour, qui a été portée à 8 mg à 16 mg, le deuxième jour, si la pression artérielle était supérieure à 160/100 mm Hg. Après une semaine, les patients des deux groupes, à deux exceptions près, ont tous été mis sous candésartan.

Le premier point d'aboutissement de l'étude n'a pas été atteint : au bout de trois mois, le taux de décès et le degré d'incapacité des patients ne différaient pas de manière significative entre les deux groupes. Les chercheurs ont eu plus de succès avec le point d'aboutissement secondaire. Après un an, le taux de mortalité s'élevait à 7,2 % dans le groupe témoin et à 2,9 % chez les patients traités par le candésartan. Le taux de problèmes vasculaires, quant à lui, atteignait 18,7 % chez les sujets prenant un placebo, mais seulement 9,8 % chez ceux qui avaient reçu l'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine. Le nombre et le type d'effets indésirables n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes.

« Quand il est nécessaire d'administrer un antihypertenseur précocement ou quand ce traitement n'est pas contre-indiqué, le candésartan cilexétel est une option thérapeutique sûre selon les résultats de l'étude ACCESS », affirment les auteurs de l'étude.

Des données manquantes

Au Centre hospitalier de l'Université de Montréal, le D^r **Sylvain Lanthier**, neurologue spécialisé dans les maladies vasculaires cérébrales, ne partage pas l'enthousiasme des chercheurs allemands. « Il est assez étonnant de voir que les deux groupes n'ont été traités différemment que pendant les sept premiers jours et que les



Le D^r Sylvain Lanthier.

1. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, et al. The ACCESS study: evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors. *Stroke* 2003 ; 34 : 1699-1703.

différences n'apparaissent que dans l'année qui suit. » Le Dr Schrader et ses collègues affirment que l'inhibition neurohumorale précoce qu'a produite le candésartan a eu un effet bénéfique sur l'ischémie cérébrale et myocardique. « Quand on tente d'expliquer *a posteriori* les résultats liés aux points d'aboutissement secondaires, on peut se demander jusqu'à quel point l'explication avancée est solide », fait remarquer le neurologue.

Par ailleurs, d'importantes données manquent pour évaluer adéquatement l'étude, estime le spécialiste. Les chercheurs, par exemple, ne donnent pas suffisamment de détails sur l'état cardiaque initial des participants. « On peut donc se demander si les deux groupes étaient comparables. » On ignore également quelle a été, tout au long de l'étude, l'observance de la prise du candésartan dans les deux groupes. Il est fréquent que des patients abandonnent leur traitement antihypertenseur.

L'avenir des conclusions d'ACCESS ? « Il peut être imprudent de changer l'approche de l'AVC aigu après une seule étude, surtout quand elle comporte des faiblesses méthodologiques et que des informations importantes sont omises. Néanmoins, cet essai clinique soulève la question de l'utilisation précoce du candésartan dans le traitement de l'AVC », conclut le Dr Lanthier. ❧

Mises en garde

Investigation du coroner

Attention aux doses supratherapeutiques d'opiacés

« Il faudrait que les médecins soient davantage sensibilisés aux risques liés à l'administration des opiacés qu'ils prescrivent, particulièrement de l'hydromorphone, et qu'ils connaissent mieux les équivalences de puissance des opiacés », recommande la coroner **Line Duchesne**, après avoir enquêté sur le décès d'un patient de 31 ans.

Hospitalisé pour une colique néphrétique, l'homme, en proie à de violentes douleurs, avait reçu avant sa mort 75 mg de mépéridine (Demerol®), puis une dose de 4 mg et enfin de 6 mg d'hydromorphone (Dilaudid®) par voie sous-cutanée. Quatre-vingt-dix minutes après cette dernière injection, le patient semblait de bonne



La D^{re} Line Duchesne.

humeur. Au bout de une heure et demie, l'infirmière constate qu'il dort profondément, et même qu'il ronfle fort. Elle le trouve toutefois inconscient dix minutes plus tard, victime d'un arrêt cardio-respiratoire.

Selon le toxicologue qu'a

consulté la coroner, le patient serait probablement mort d'une insuffisance respiratoire progressive due à l'administration de mépéridine et d'hydromorphone.

La coroner remet en question les doses prescrites. « On est passé de 75 mg de Demerol® à 4 mg de Dilaudid®, et 2 h 40 plus tard à 6 mg. C'est comme si on était passé de 75 mg de Demerol® à 200, puis à 300 mg. Le personnel aurait sans doute froncé les sourcils si le médecin avait prescrit de 40 mg à 60 mg de morphine au lieu de 6 mg de Dilaudid. Les deux s'équivalent pourtant ! »

L'effet soporifique du CO₂

Comment s'est produit le décès ? Le patient n'a pourtant pas reçu de surdose massive d'opiacés. Si cela avait été le cas, il aurait cessé de respirer peu après l'injection.

Une dose supratherapeutique peut, sans être extrême, se révéler dangereuse. Les opiacés sont des déprimeurs respiratoires et, dans une certaine mesure, du système nerveux central. Le patient peut ainsi être conscient, mais respirer de façon inadéquate : inspirer trop lentement ou trop superficiellement. Le CO₂ s'accumule alors dans le sang et provoque une acidose respiratoire.

« Il est probable qu'à 19 h, en plus de la bonne humeur du patient, on aurait pu noter la présence d'un miosis et un certain degré de désaturation en oxygène de son hémoglobine, à l'aide d'un petit appareil non invasif qui peut aider à prévenir des catastrophes », souligne le rapport de la coroner.

Il faut se rappeler que lorsque la concentration

LA LISTE DES ANALGÉSQUES SUR UNE SEULE FEUILLE

La coroner Line Duchesne et M^{me} Patricia Lefebvre, pharmacienne et membre du Groupe national d'aide à la gestion des risques et à la qualité, conseillent d'insérer dans le dossier médical une feuille présentant le sommaire des analgésiques et des co-analgésiques prescrits. Cela permettrait de saisir d'un coup d'œil tous les médicaments ayant un effet déresseur sur le système nerveux central et les centres respiratoires qu'a reçus le patient.

Feuille sommaire des analgésiques et co-analgésiques (Gravol[®], Benadryl[®], Atarax^{MC}, opiacés, antidépresseurs, antipsychotiques, etc.)

Médication courante : _____

Heure	Médicament	Dose	État de conscience	Rythme respiratoire

N. B. Attention aux ronflements !

de CO₂ s'élève trop chez un patient, ce gaz a un effet narcotique. Un cercle vicieux s'amorce : la personne s'assoupit et le CO₂ s'accumule alors davantage et l'endort encore plus. Le patient se met ensuite à ronfler, parce que sa langue obstrue les voies respiratoires dans l'arrière-gorge. L'hypoxie qui en résulte acidifie le sang. Les poumons se congestionnent alors progressivement, puis un œdème pulmonaire d'origine non cardiaque apparaît, ce qui rend l'oxygénation impossible. Un arrêt cardiaque survient, puis arrive le décès.

Le cas de la personne qui s'injecte une quantité massive d'héroïne est ainsi différent de celui du patient qui reçoit une dose suprathérapeutique d'un opiacé pour soulager une douleur intense. « Ce dernier pourra sans doute s'oxygéner aussi longtemps qu'il aura des stimuli sensoriels et qu'il restera éveillé. Malheureusement, l'absence de stimulation et le soulagement de la douleur feront que le sujet s'endormira, et le CO₂ se mettra de la partie », résume la D^{re} Duchesne. ❧

Tequin et les problèmes de glycémie

La gatifloxacine (Tequin^{MC}) a été associée à des cas d'hypoglycémie et d'hyperglycémie chez des patients diabétiques, mais aussi chez des personnes qui ne l'étaient pas, prévient-on dans la dernière édition du *Bulletin canadien des effets indésirables*.

En deux ans, Santé Canada a reçu 28 notifications d'anomalies du métabolisme du glucose liées à la gatifloxacine : 19 étaient des cas d'hypoglycémie, sept d'hyperglycémie et deux personnes ont présenté les deux problèmes. Les troubles étaient particulièrement graves : 19 des patients ont été hospitalisés et deux sont morts. La majorité des personnes affectées, soit 25 des 28, souffraient déjà du diabète de type 2.

L'hyperglycémie liée à la gatifloxacine apparaît souvent dans les 24 premières heures du traitement et, généralement, au cours des trois premiers jours. Les diabétiques qui ont été touchés par ce problème prenaient presque tous des hypoglycémifiants oraux.

Les réactions d'hyperglycémie, elles, se sont manifestées dans les quatre à dix jours qui ont suivi le début de l'antibiothérapie par la fluoroquinolone. Les patients les plus exposés ? Les personnes très âgées (de plus de 75 ans), qui peuvent avoir un diabète non diagnostiqué, une baisse de la fonction rénale due à l'âge, des problèmes médicaux sous-jacents, ou qui prennent des médicaments associés à l'hyperglycémie.

Lorsqu'un médecin prescrit de la gatifloxacine à un patient diabétique, il devrait surveiller attentivement les valeurs de sa glycémie, recommande le *Bulletin*. Si des symptômes d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie apparaissent, il faut mettre fin à l'antibiothérapie et entreprendre le traitement approprié. Chez les patients dont la clairance de la créatinine est

de moins de 0,67 ml/s (40 ml/min), il est recommandé de prescrire une dose réduite de gatifloxacine, puisque cet agent est surtout excrété par les reins.

L'incidence des hypoglycémies associées à la gatifloxacine serait de 6,4 pour 1000 patients diabétiques et de 0,3 pour 1000 patients non diabétiques, selon une étude de postcommercialisation comprenant plus de 15 000 sujets. Le taux d'hyperglycémie, lui, grimperait à 13 pour 1000 chez les diabétiques et à 0,07 pour 1000 chez les non-diabétiques.

La monographie du Tequin a récemment été mise à jour pour y mentionner ces problèmes de glycémie. Les patients doivent d'ailleurs être informés de ces effets possibles de l'agent. ❧

Arthrose

le diclofénac « nouveau » est arrivé

par Luc Dupont

Un premier anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) topique, le Pennsaid®, ou diclofénac sodique en solution de diméthylsulfoxyde (DMSO), est maintenant approuvé au Canada pour le traitement des symptômes associés à l'arthrose du genou, articulation sur laquelle ont porté la plupart des études.

« Le grand avantage de ce médicament est de ne pas inonder tout le corps du patient quand on veut traiter seulement une ou deux articulations. Et c'est souvent le cas avec l'arthrose », indique le **D^r Denis Choquette**, rhumatologue au Centre hospitalier de l'Université de Montréal. Le principal inconvénient du Pennsaid, par contre, se situe sur le plan de l'observance. Sous sa forme de lotion, le médicament doit être appliqué quatre fois par jour, à raison de 40 gouttes par genou.

Pennsaid s'inscrit, par ailleurs, comme traitement de première intention, au même titre que l'exercice et la physiothérapie, explique le D^r Choquette, l'un des concepteurs de CURATA (Concertation pour une utilisation raisonnée des anti-inflammatoires dans le traitement de l'arthrose). Selon ce programme de gestion thérapeutique, les coxibs et les AINS traditionnels ne viennent qu'en deuxième lieu dans le traitement global de l'arthrose.

« Petit frère » du Voltaren

« Petit frère » du Voltaren®, la forme orale du diclofénac, le Pennsaid, est semblable par son mécanisme d'action aux AINS oraux traditionnels non sélectifs. Il s'en distingue, cependant, sur le plan des effets indésirables en raison, bien sûr, de sa forme topique, mais plus précisément grâce à son mode très particulier de pénétration dans les cellules de l'organisme. « Il pénètre localement dans l'organisme et agit directement sur les tissus cibles, réduisant ainsi au minimum l'absorption systémique, explique le D^r Choquette. En effet, c'est le DMSO, employé comme système de transport, qui permet l'utilisation des microtubules cellulaires pour amener l'agent aux sites d'action. »

Peu d'effets systémiques

« Selon les études, le Pennsaid a très peu d'effets systémiques sur l'appareil gastro-intestinal comparativement aux AINS oraux, tout en présentant une efficacité du même ordre dans le soulagement de la douleur. » Les essais cliniques ont permis de constater qu'après l'application topique de 1 ml de Pennsaid (16 mg de diclofénac sodique/DMSO), la concentration plasmatique maximale moyenne de pointe du diclofénac ne dépassait pas 10 ng/ml, contre approximativement 1500 ng/ml après une dose de 50 mg de Voltaren.

Le recours au Pennsaid serait-il une bonne stratégie pour traiter les patients particulièrement prédisposés à de graves complications gastro-intestinales ? « L'hypothèse est intéressante, mais nous ne disposons d'aucune étude d'innocuité sur l'appareil digestif nous permettant de l'affirmer, indique le médecin, rattaché à l'Institut de rhumatologie de Montréal. On sait également que de très faibles quantités d'acide acétylsalicylique ont aussi un effet nocif sur le tractus digestif. On peut donc penser que même de très légères doses de diclofénac pourraient avoir une certaine toxicité digestive. »

Comparé au Voltaren, le Pennsaid coûte relativement cher. Le flacon de 60 ml, qui suffit pour une seule articulation, pendant un mois, est vendu environ 51 \$. Le Voltaren, lui, coûte quelque 28 \$ pour 30 comprimés de 50 mg. ❧

Hypercholestérolémie

Ezetrol : en renfort aux statines

par Luc Dupont

Les statines auront dorénavant du renfort ! L'Ezetrol^{MC} (ézétimibe), le premier d'une nouvelle classe d'hypolipémiants, vient d'être approuvé par Santé Canada pour le traitement des diverses formes d'hypercholestérolémie.

Selon le D^r Jean-Marie Ékoé, endocrinologue au Centre hospitalier de l'Université de Montréal, la meilleure manière d'employer l'ézétimibe est de le prescrire avec une statine. « Il a été démontré dans des études que la dose de 10 mg d'Ezetrol, en association avec 10 mg de simvastatine, entraînait une baisse de 44 % du taux de cholestérol-LDL. Ces deux médicaments, administrés ensemble, étaient aussi efficaces qu'une dose de 80 mg de simvastatine », explique ce médecin spécialisé dans les maladies métaboliques.

Mode d'action bidirectionnel (intestin et foie)

Contrairement au Crestor^{MC}, au Lipitor^{MC} et aux autres statines, dont l'effet s'exerce directement sur le foie, l'ézétimibe agit au niveau de la bordure en brosse de l'intestin grêle, en inhibant l'absorption du cholestérol. Il réduit ainsi l'apport de cholestérol intestinal au foie. Cette diminution, qui s'est élevée à 54 %, selon les résultats d'une étude contrôlée, abaisse les réserves hépatiques de cholestérol et augmente la clairance du cholestérol sanguin.

Cette stratégie, qui permet d'agir à la fois sur le plan intestinal et sur le plan hépatique, s'est révélée très efficace chez des patients dont la réduction de la cholestérolémie plafonne avec une statine. Ainsi, l'ajout d'Ezetrol à une statine, dans le cadre d'un traitement déjà en cours, permet une diminution additionnelle de 25 % (de 3,57 mmol/l à 2,64 mmol/l) du cholestérol-LDL par rapport à 4 % en cas de traitement par une statine seule (avec placebo). Utilisé comme médicament adjuvant, l'ézétimibe permet, en outre, à un plus grand nombre de patients d'atteindre les valeurs cibles de cholestérol-LDL, comparativement au traitement

avec une statine seule : 72 % contre 19 %.

Les études cliniques ont aussi révélé que l'Ezetrol est efficace lorsqu'il est administré en monothérapie : il entraîne une baisse de 17,4 % du taux de cholestérol-LDL par rapport au placebo. « C'est sûr que l'ézétimibe n'est pas aussi performant qu'une statine qui, elle, diminue de 20 % à 40 % le taux de cholestérol-LDL, poursuit-il. Mais pour tous les collègues qui me disent avoir des patients ne répondant à aucune statine, c'est une bénédiction ! »

Contre les raideurs musculaires

En plus de permettre de contourner l'intolérance aux statines, ce nouveau médicament est d'un grand secours chez les patients qui ont besoin de fortes doses de statine pour atteindre les valeurs cibles. « L'ézétimibe m'a permis d'abaisser considérablement les fortes doses de statine chez des patients à qui elles causaient des myalgies », indique le D^r Ékoé.

En ce qui a trait aux autres effets indésirables, on a remarqué que l'association d'ézétimibe et d'une statine entraînait une augmentation du taux d'une enzyme hépatique, la transaminase (1,3 %, contre 0,4 % pour le placebo). « C'est vrai, mais surtout lorsqu'on associe l'Ezetrol à des doses déjà élevées de statine, précise le D^r Ékoé. Il est donc conseillé de procéder à une vérification de la fonction hépatique du patient avant le début du traitement. »

L'ézétimibe, sous forme de comprimés à 10 mg, est offert en flacon de 100 au prix d'environ 186 \$. En comparaison, et pour la même quantité, le Lipitor à 10 mg coûte approximativement 195 \$. ❧

Le trouble de la personnalité limite

***une vidéo produite
par l'hôpital Robert-Giffard***

Le trouble de la personnalité limite affecte environ 2 % de la population. Dans une région comme celle de la ville de Québec, cela représente quelque 15 000 personnes. Pour mieux faire connaître le trouble et les traitements employés, le Centre

La guérison par le plaisir

par Yvon Saint-Arnaud



Quel plaisir que de guérir ! Après une longue ou une courte maladie, comme il est agréable de retrouver la forme et la joie de vivre. Mais ne pourrait-on pas guérir par le plaisir ? Il semble que si ! C'est du moins ce qu'affirme le professeur Yvon Saint-Arnaud.

Docteur en psychologie et oblat de Marie Immaculée, le professeur a consacré plus de trente années de recherche aux rapports entre plaisir et santé. Véritable bible sur le sujet, son livre présente la synthèse de ses travaux. S'appuyant sur les données issues de la neurophysiologie et de la neurochimie, il conclut que les plaisirs touchant le cœur, le corps et l'esprit peuvent favoriser la santé physique et mentale. Sans crier au miracle, il estime qu'il y aurait un intérêt certain à tenir compte du plaisir dans l'approche thérapeutique de maladies comme la dépression, le cancer, l'asthme et les maladies cardiaques.

Selon l'auteur, il y aurait des communications sur de longues distances à l'intérieur de l'organisme révélant le lien entre le cerveau et le plaisir. En empruntant différents chemins, le plaisir, ou plutôt ses effets, rejoignent les systèmes immunitaire, nerveux et endocrinien, stimulant des peptides aux effets bénéfiques pour les organes. Tout en exposant sa théorie, le P^r Saint-Arnaud fait en outre le point sur les découvertes des cinquante dernières années dans le domaine et propose une multitude de références scientifiques.

Dans l'un des chapitres, le P^r Saint-Arnaud décrit certains grands plaisirs de la vie dont la connaissance, l'amour, la créativité, la relaxation véritable, l'estime de soi et la relation avec les autres. Sans oublier bien sûr les plaisirs des sens. Mais pour lui, il ne suffit pas de s'entourer de beauté. Encore faut-il savoir l'apprécier. Pour y arriver, il donne au lecteur des recettes de plaisir. ☿

Novalis, Université Saint-Paul, Ottawa, 2002, 656 pages, 39,95 \$.

Comprendre et combattre la douleur

par Michèle Benigno



Rien ne sert de souffrir ! La douleur nous gâche la vie ! En dépit des grands progrès accomplis dans la compréhension et la maîtrise de la douleur, il n'en reste pas moins qu'il est difficile de la soulager au quotidien. Voici donc un livre qui traite du sujet dans le détail ! À partir de la genèse du message douloureux jusqu'à ses manifestations physiques et cliniques, cet ouvrage révèle tout ce qu'il faut savoir pour vaincre la douleur.

L'auteure, la D^{re} Michèle Benigno, médecin spécialisé dans le traitement de la douleur, à l'Institut psychosomatique de Montpellier, en France, consacre sa pratique au soulagement du plus grand nombre de patients possible. Par conséquent, elle a conçu son livre comme un guide pour aider tous ceux et celles qui souffrent.

Dans un premier temps, la D^{re} Benigno nous conduit sur les voies de la douleur, qui se manifeste à travers un réseau spécifique de nerfs, de ramifications et de centres nerveux qui ont des interfaces communes. Tous les types de douleurs y sont décrits, dont celles des migraines, du thorax et de l'abdomen, tout comme celles causées par des maladies inflammatoires, telles la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrose, la goutte, etc.

Bien sûr, il est question dans cet ouvrage de pharmacologie et d'analgésie. Mais l'auteure mise également sur d'autres approches comme la mésothérapie, l'électrothérapie, l'ostéopathie et les manipulations vertébrales selon la théorie de Maigne, rhumatologue parisien connu. Il y est aussi question de shiatsu, de yoga, de tai-chi et d'acupuncture. La clinicienne précise qu'en dernier recours, la chirurgie peut être d'un précieux secours. ☿

Éditions Dangles, Saint-Jean-de-Braye (France), 2002, 272 pages, 29,99 \$.

hospitalier Robert-Giffard a produit une vidéo destinée aux partenaires du réseau de la santé et aux étudiants universitaires.

D'une durée de 38 minutes, la vidéo *Le trouble de personnalité limite* explore les différentes facettes de la maladie, par le biais des témoignages de trois patientes et d'une interview avec le D^r Evens Villeneuve, un psychiatre spécialisé dans le traitement des troubles graves de la personnalité.

Dans le traitement du trouble de la personnalité limite, la psychothérapie joue un rôle central, explique le D^r Villeneuve. Mais la pharmacothérapie et diverses autres interventions peuvent également être importantes. Les principaux objectifs du traitement sont d'abord d'éliminer les gestes suicidaires et parasuicidaires, puis de réduire les attitudes

(Suite page 153) >>>

◀◀◀ (Suite de la page 26)



et comportements qui nuisent à la thérapie, comme l'absentéisme, la malhonnêteté et l'irrévérence, et enfin de s'attaquer à des problèmes comme l'abus de drogue, l'anorexie ou la dépression. D'importants progrès peuvent être obtenus dès la première année. Mais, certains problèmes liés au trouble de la personnalité limite demanderont

environ trois ans de thérapie. « Il y a beaucoup d'espoir pour les patients », assure le D^r Villeneuve.

On peut se procurer un bon de commande pour obtenir *Le trouble de personnalité limite*, en visitant le site www.rgiffard.qc.ca. Le prix de la vidéocassette, qui comprend les taxes et les frais de livraison, est de 75 \$ pour le format VHS et de 100 \$ pour le format DVD. ☞

153

Inégalités sociales et sanitaires parmi les tout-petits !

par Francine Fiore

En dépit d'un système de soins universel, les enfants québécois ne sont pas tous égaux face à la santé. Ainsi, les tout-petits appartenant à une famille nantie sont moins exposés à la maladie que les plus pauvres.

Cette affirmation ressort d'un rapport de recherche de l'Institut de la statistique du Québec intitulé *En 2002... J'aurai 5 ans !*

Réalisée de 1998 à 2002 auprès de 1 985 enfants âgés de 5, 17 et 29 mois, cette étude révèle qu'il existe des écarts sociosanitaires en fonction du statut social des parents.

Ainsi, un enfant né au Québec à la fin des années 1990, dans une famille qui se situe en haut de l'échelle sociale quant à la scolarité, au revenu et à la profession

(Suite page 155) ▶▶▶

◀◀◀ (Suite de la page 153)

des parents, a plus de chances d'être en bonne santé que celui né dans une famille moins choyée sur ces plans.

Plus la position sociale de la famille est élevée, meilleure est la santé de l'enfant. Par exemple, 33 % des tout-petits provenant d'un milieu à faible revenu ont passé une nuit à l'hôpital depuis leur naissance, comparativement à 18 % des enfants appartenant à une famille dont la position sociale est élevée. De même, on compte 16 % d'enfants souffrant d'asthme dans le premier groupe contre 9 %, dans le deuxième. En ce qui concerne les infections des voies respiratoires, la proportion est de 45 % contre 38 %.

Mode de vie

Par ailleurs, l'enquête révèle que 40 % des enfants de la classe sociale la plus défavorisée vivent dans une famille monoparentale, comparativement à 14 % des enfants de la catégorie moyenne et seulement 6 % des enfants des familles de niveau élevé.

Si 59 % des enfants des familles de niveau supérieur consomment des fruits et des légumes, seulement 35 % de ceux des familles de niveau inférieur en font autant. À l'inverse, 21 % des enfants des familles plus défavorisées boivent des boissons gazeuses contre 8 % chez les plus riches.

En outre, les enfants des familles de niveau social inférieur sont plus nombreux à être exposés à la fumée de cigarettes que ceux vivant dans une famille de niveau moyen ou supérieur (la proportion des enfants devant subir la fumée secondaire est respectivement de 65 %, de 45 % et de 17 %).

Protection de l'enfant

L'allaitement maternel, qui se poursuit pendant une période d'au moins six mois, serait un facteur de protection de la santé infantile. Cependant, 81 % des enfants de la classe inférieure n'en ont pas bénéficié contre 60 % des enfants issus de familles nanties. Mais peu importe le niveau socio-économique, l'hospitalisation est moins fréquente chez ceux qui ont été allaités pendant au moins six mois que chez les autres. Selon l'étude, les professionnels de la santé devraient donc promouvoir l'allaitement maternel surtout dans les milieux défavorisés où il semble moins en vogue.

De même, un resserrement des liens avec les grands-parents serait souhaitable. L'aide matérielle, pratique ou affective qu'ils apportent contribuerait à préserver la santé des tout-petits désavantagés sur le plan socio-économique.

L'étude semble également indiquer que les programmes de prévention des infections des voies respiratoires accordent une attention particulière aux enfants de familles à revenus modestes qui ne fréquentent pas la garderie. En effet, ce type d'infection est plus courant chez eux que chez ceux de milieu favorisé qui restent à la maison.

Enfin, le rapport indique qu'il faut poursuivre les efforts visant à encourager les Québécoises et les Québécois à se doter d'un médecin de famille. L'accès à des soins de première ligne bien organisés pourrait diminuer la propension des parents de niveau socio-économique élevé à recourir au pédiatre. Ce spécialiste pourrait ainsi se consacrer aux tout-petits vraiment malades. ❧

(Suite page 158) ▶▶▶

Index des annonceurs

Renseignements
thérapeutiques

ALTANA PHARMA INC. / SOLVAY PHARMA INC.	
Pantoloc	37 120
ASTRAZENECA CANADA INC.	
Crestor	160-couv. III 142-143
Nexium	60-61 124-125
AVENTIS PASTEUR LTÉE	
Dukoral	82 126-127
AVENTIS PHARMA INC.	
.....	30
Altace	103 157-158
BERLEX CANADA INC.	
Triquilar	97 121
BOEHRINGER INGELHEIM (CANADA) LTÉE	
Micardis	46 150
Spiriva	53 128-129
DALE-PARIZEAU LM	
.....	52
DIMETHAID SOINS DE SANTÉ LTÉE	
Pennsaid	109 122-123
FONDS D'INVESTISSEMENT FMOQ	
Fonds FMOQ	159
GLAXOSMITHKLINE	
Advair	80-81, 88 147-149
LES PRODUCTEURS LAITIERS DU CANADA	
.....	119
LIFESCAN	
OneTouch UltraSmart	62
MERCK FROSST CANADA & CIE	
Ezetrol	couv. IV 134-135
Singulair	101
NOVARTIS PHARMA CANADA INC.	
Elidel	8-9 10-11
Zelnorm	38 136-137
NOVARTIS SANTÉ FAMILIALE CANADA INC.	
Habitrol	34 146
ORGANON CANADA LTÉE	
Andriol	79 94
Marvelon	6
PFIZER CANADA INC.	
Aricept	54 156
Corporatif	105
Lipitor	12, 21, 23, 25, 27 130-131
Viagra	couv. II
PFIZER CANADA INC. / PHARMACIA CANADA	
Bextra	28-29 144-145
PHARMACIA CANADA	
Celebrex	116 151-153
PURDUE PHARMA	
Hydromorph Contin	99 132-133
WYETH-AYERST CANADA INC.	
Alesse	92-93 154-155
Effexor (anxiété)	4 138-141
Effexor (dépression)	86-87

◀◀◀ (Suite de la page 153)

Tableau d'honneur Nouveau président de la FMRQ

par Francine Fiore



Le D^r Patrick Garceau.

Élu à la présidence de la Fédération des médecins résidents du Québec (FMRQ) en juin dernier, le D^r **Patrick Garceau**, résident III en médecine interne à l'Université Laval, à Québec, a du pain sur la planche.

Heureusement, le jeune médecin aime les défis. Pour lui, l'engagement syndical est fondamental. « Cela permet d'aller plus loin que la médecine au jour le jour, de défendre nos intérêts et d'améliorer les conditions de pratique et d'enseignement », soutient-il.

Parmi la longue liste des sujets à l'ordre du jour du président, la question des effectifs médicaux demeure prioritaire. Les résidents veulent avoir leur mot à dire sur leur futur lieu de pratique. « Nous craignons que le gouvernement nous oblige à nous installer dans certaines régions où il reste des places

en échange de l'obtention de notre permis de pratique, dit le D^r Garceau. Nous voulons plutôt que les jeunes médecins soient répartis selon les véritables besoins et non en fonction de considérations politiques. »

Pour combler la pénurie de spécialistes qui continue de sévir en région, la FMRQ propose la création de corridors de services et de centres régionaux responsables de la couverture des services médicaux pour une région donnée. « Chaque université serait responsable des effectifs et de l'enseignement dans une région », propose le président.

Les résidents et les PREM

Depuis son élection, le D^r Garceau a tenu son premier conseil le 15 août dernier. Il en ressort, entre autres, que la FMRQ participera aux discussions sur les plans régionaux d'effectifs médicaux (PREM). La Fédération souhaite d'ailleurs que ces derniers tiennent compte de la charge d'enseignement. « Le médecin qui enseigne ne peut voir autant de patients, précise le D^r Garceau. Par conséquent, il faut plus de médecins. »

Entamée depuis juin dernier, la négociation de l'Entente entre le gouvernement du Québec et la FMRQ constitue un autre dossier important. La FMRQ réclame une augmentation de la rémunération des résidents, l'amélioration de leurs conditions de pratique et, en particulier, la réorganisation de la garde et l'abolition des frais de scolarité de 700 \$ par année.

Bien d'autres points font partie des priorités du nouveau président. En dépit d'un agenda bien rempli, le D^r Garceau est très enthousiaste, car il considère que l'activité syndicale est un complément à son rôle de médecin. ❧